

HUMANPHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

MIT CLOMIPRAMIN

Klinische Wirkung des Antidepressivums Clomipramin

auf die periphere Noradrenalin-kinetik bei endogen

depressiven Patienten

Untersuchung am Modell periphere Neurone und

Vergleich mit der klinischen Wirkung

ERNA KUTZER

Disbui. München

1988



Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. H. Hippus

HUMANPHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

MIT CLOMIPRAMIN.

Klinische Wirkung des Antidepressivums Clomipramin
auf die periphere Noradrenalin-kinetik bei endogen
depressiven Patienten.

Untersuchung am Modell periphere Neurone und
Vergleich mit der klinischen Wirkung.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erna Kutzer

aus

Glogau

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München.

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Goerke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter Dr.med. G. Jungkuntz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.88

INHALT

1.	Einleitung	1
2.	Die Bedeutung der Kunst	2
3.	Die Kunst der Vergangenheit	3
4.	Die Kunst der Gegenwart	4
5.	Die Kunst der Zukunft	5
6.	Die Kunst der Gegenwart	6
7.	Die Kunst der Gegenwart	7
8.	Die Kunst der Gegenwart	8
9.	Die Kunst der Gegenwart	9
10.	Die Kunst der Gegenwart	10
11.	Die Kunst der Gegenwart	11
12.	Die Kunst der Gegenwart	12
13.	Die Kunst der Gegenwart	13
14.	Die Kunst der Gegenwart	14
15.	Die Kunst der Gegenwart	15
16.	Die Kunst der Gegenwart	16
17.	Die Kunst der Gegenwart	17
18.	Die Kunst der Gegenwart	18
19.	Die Kunst der Gegenwart	19
20.	Die Kunst der Gegenwart	20
21.	Die Kunst der Gegenwart	21
22.	Die Kunst der Gegenwart	22
23.	Die Kunst der Gegenwart	23
24.	Die Kunst der Gegenwart	24
25.	Die Kunst der Gegenwart	25
26.	Die Kunst der Gegenwart	26
27.	Die Kunst der Gegenwart	27
28.	Die Kunst der Gegenwart	28
29.	Die Kunst der Gegenwart	29
30.	Die Kunst der Gegenwart	30
31.	Die Kunst der Gegenwart	31
32.	Die Kunst der Gegenwart	32
33.	Die Kunst der Gegenwart	33
34.	Die Kunst der Gegenwart	34
35.	Die Kunst der Gegenwart	35
36.	Die Kunst der Gegenwart	36
37.	Die Kunst der Gegenwart	37
38.	Die Kunst der Gegenwart	38
39.	Die Kunst der Gegenwart	39
40.	Die Kunst der Gegenwart	40
41.	Die Kunst der Gegenwart	41
42.	Die Kunst der Gegenwart	42
43.	Die Kunst der Gegenwart	43
44.	Die Kunst der Gegenwart	44
45.	Die Kunst der Gegenwart	45
46.	Die Kunst der Gegenwart	46
47.	Die Kunst der Gegenwart	47
48.	Die Kunst der Gegenwart	48
49.	Die Kunst der Gegenwart	49
50.	Die Kunst der Gegenwart	50

Meinen Kindern

Abkürzungen:

CI	=	Clomipramin
DMCI	=	Desmethyldclomipramin
AD	=	Antidepressivum
TAD	=	trizyklische Antidepressivum
NA	=	Noradrenalin
5-HT	=	Serotonin
NNM	=	Nebennierenmark
MAO	=	Monoaminoxidasehemmer
RR	=	Blutdruck
ANOVA	=	Analysis of Variances

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1 - 22
1.1. Allgemeine Einleitung	1
1.2. Hypothesen zur Pathogenese der Depression, Entwicklung der Depressionsforschung	1 - 3
1.3. Noradrenalinstoffwechsel	4
1.3.1. Noradrenalinsynthese	4 - 5
1.3.2. Noradrenalinspeicherung	5 - 7
1.3.3. Noradrenalinfreisetzung	7 - 10
1.3.4. Noradrenalinaktivierung	11
1.3.5. Noradrenalinkinetik	12
1.3.6. Beeinflussung der Noradrenalinkinetik durch trizyklische Antidepressiva	13 - 15
1.3.6.1. Wirkungsweise von Clomipramin und seines Metaboliten Desmethylclomipramin	16 - 17
1.3.7. Physiologische Wirkung des Noradrenalins	18 - 20
1.4. Noradrenalinstoffwechsel bei depressiven Patienten	20 - 21
1.5. Problemstellung und Ziel der Arbeit	22
2. <u>Methoden</u>	23 - 32
2.1. Patienten	23
2.1.1. Einschlußkriterien	23 - 24
2.1.2. Ausschlußkriterien	24
2.1.3. Diagnostische Beschreibung	25
2.1.4. Psychopathologische Befunderhebung	25

	Seite
2.2.	Untersuchungsablauf 25 - 26
2.2.1.	Noradrenalin-Infusionstest, Durchführung 26 - 28
2.3.	Labormethoden 28 - 30
2.3.1.	Bestimmung der Plasmaspiegel von Clomipramin (CLO) und Desmethyl-clomipramin (DMCL) 28 - 29
2.3.2.	Bestimmung der Plasmaspiegel der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin 29 - 30
2.4.	Datenverarbeitung 30 - 32
2.4.1.	Berechnung der Noradrenalin-Plasma-Clearance und der Noradrenalin-Spillover-Rate 30 - 31
2.4.2.	Psychopathometrische Daten 31 - 32
2.4.3.	Statistik 32
3.	<u>Ergebnisse</u> 33 - 67
3.1.	Patientenbeschreibung 33 - 37
3.2.	Blutdruck- und Pulsverhalten im Verlauf der Untersuchung 37 - 41
3.3.	Einfluß der Clomipramintherapie auf den Noradrenalinstoffwechsel 41 - 42
3.3.1.	Noradrenalin-Basalwerte 42 - 45
3.3.2.	Noradrenalin-Konzentration bei systolischen Blutdruckanstieg um 30 mmHg 46
3.3.3.	Noradrenalin-Plasma-Clearance 46
3.3.4.	Noradrenalin-Spillover-Rate 46 - 48

3.4.	Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyldclomipramin	48 - 49
3.5.	Klinisch-therapeutische Wirkung des Clomipramins gemessen mit der Hamilton- Depressions-Skala	50 - 51
3.6.	Beziehungen der Daten	52 - 55
3.6.1.	Beziehung der HAMD-Werte mit den Plasma- spiegel von Clomipramin und Desmethyl- clomipramin	52 - 54
3.6.2.	Beziehung zwischen meßpsychologischen Werten (HAMD) und den Serumkonzentra- tionen der Noradrenalinstoffwechselgrößen	55
3.6.3.	Beziehung zwischen Clomipramin-Plasma- spiegel und Noradrenalin-Konzentrationen	55
3.6.4.	Beziehung von Alter und Noradrenalin- Stoffwechsel	55
3.7.	Vergleiche verschiedener Untergruppen	55
3.7.1.	Beschreibung der Untergruppen	56
3.7.2.	Vergleich der Patientengruppen nach dem Remissionsgrad	56 - 60
3.7.3.	Noradrenalin-Plasma-Clearance	60 - 62
3.7.4.	Noradrenalin-Spillover-Rate	62
3.7.5.	Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyldclomipramin	62 - 65
3.7.6.	Klinisch-therapeutischer Erfolg gemessen mit der HAMD-Skala	66 - 67

4.	<u>Diskussion</u>	68 - 80
4.1.	Methodikdiskussion	68 - 69
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	70
4.2.1.	Physiologische Parameter: Blutdruck und Pulsverhalten unter Clomipramin- Therapie	70 - 72
4.3.	Noradrenalin-Stoffwechsel	72 - 76
5.	Zusammenfassung	77 - 80
6.	Literaturverzeichnis	81 - 87
7.	Lebenslauf	88

1. Einleitung:

1.1. Allgemeine Einleitung:

Die Aufdeckung der Ätiologie einer Erkrankung verbessert die Möglichkeit einer rationalen Therapie. Die Zusammenhänge zwischen neurobiochemischen Befunden und dem Therapieerfolg einzelner Antidepressiva sind von großem Interesse bei der Behandlung der einzelnen Patienten und für die Überprüfung der pathogenetischen Modelle.

Als Schwerpunkt der Forschung kristallisierten sich die Veränderungen der Monoamine (Noradrenalin-Serotonin-Metabolismus) bei affektiven Psychosen heraus. Von besonderem Interesse sind auch Veränderungen an den prä- und postsynaptischen Rezeptoren.

1.2. Hypothesen zur Pathogenese der Depressionen, Entwicklung der Depressionsforschung :

Kurz nach Einführung des Imipramins KUHN 1958 (38) wurden mehrere Hypothesen zur Pathogenese der Depression aufgestellt.



Die Catecholaminhypothese der Depression SCHILDKRAUT 1965, BUNNEY and DAVIS 1965, MATUSSEK 1966 (50, 8, 45) besagt, daß Depressionen mit einem funktionellen Mangel an Noradrenalin im Zusammenhang stehen.

Diese Hypothese wurde durch Beobachtungen gestützt, daß bei der Langzeittherapie mit Reserpin, einem Antihypertonikum, das in zentralen Synapsen die Speicher für biogene Amine entleert CARLSON 1957 (12), wobei bei einem Teil der Patienten depressive Zustandsbilder auftraten, die nicht von endogenen Depressionen unterschieden werden konnten.

"Es wird dabei offengelassen, ob diese Alteration der Aminfunktion in der Störung der Biosynthese, der Bindung innerhalb der Granula, in der Inaktivierung oder einer fehlenden Ansprechbarkeit der Rezeptoren liegt" BECKMANN 1978 (4).

Die Serotonin-Defizit-Hypothese von COOPEN 1967 (15) entspringt pharmakologischen Untersuchungen. Die Streßhypothese von STONE 1983 (54) die davon ausgeht einer mangelhaften Noradrenalin-Sekretion in zentralen Neuronen, um erhöhten Anforderungen durch Streß oder anderen biologischen Störungen nachzukommen.

Entsprechend dieser Sicht sollen Antidepressiva durch verlängerte Aktivierung postsynaptischer noradrenerge Rezeptoren wirken. Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, daß durch Antidepressiva auch die Empfindlichkeitsveränderungen am prä- und postsynaptischen Alpha- und Beta-Rezeptor eintreten SULZER 1982 (55).

Aufgrund klinisch-biochemischer und tierexperimenteller Arbeiten kam ASHEROFT 1972 et al. (3) zu der Annahme, daß es eine "lower-sensitivity" und eine "low-out-put" Depression geben soll, d.h. also eine post- bzw. präsynaptische Depression.

Neuroendokrinologische Ergebnisse können diese Hypothese stützen MATUSSEK 1981, BUNNEY und MURPHY 1975 (46, 9). BUNNEY und POST 1977 (10) haben ebenfalls wiederholt auf die Bedeutung der Rezeptorenempfindlichkeit hingewiesen.

Da die noradrenerge Erregungsübertragung bei depressiven Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt wie direkt aus biochemischen, pharmakologischen und indirekt aus neuroendokrinologischen Untersuchungen geschlossen werden kann, beschäftigt sich diese Untersuchung vorwiegend mit dem Einfluß von Antidepressiva auf den peripheren Noradrenalin-Stoffwechsel bei depressiven Patienten.

1.3. Noradrenalinstoffwechsel:

Bildungsort des Noradrenalins ist das sympathische Nervensystem und das Nebennierenmark, Noradrenalin wird vorwiegend im peripheren sympathischen Nervensystem produziert. Gebunden an Adenosinphosphat spielt es als Überträgerstoff (Neurotransmitter) eine wichtige Rolle an den sympathischen Nervenendigungen. Im Zentralnervensystem kommen Regionen mit hoher Noradrenalin-Konzentration in Neuronen, die vom Nucleus coerulens ihren Ursprung nehmen und in den Hypothalamus und in weiter rostral gelegene Hirnregionen, aber auch nach caudal ins Rückenmark ziehen BECKMANN 1978, FALK 1961 (25).

Katecholamine, die man im Gehirn nachweisen kann, werden dort synthetisiert; die sich im Blut befindlichen Katecholamine können die Bluthirnschranke nicht passieren.

Die Vorgänge der Noradrenalinbiosynthese, Speicherung, Freisetzung und Wiederaufnahme im Gehirn ähneln denen im peripheren sympathischen Nervensystem.

1.3.1. Noradrenalinsynthese:

Alle enzymatischen Reaktionen, die für die Katecholaminbiosynthese erforderlich sind, spielen sich in den

noradrenergen Neuronen bzw. im NNM ab.

In den dopaminergen Neuronen des Zentralnervensystems bricht die Synthesekette (Tyrosin-Dopamin-Noradrenalin-Adrenalin) auf der Stufe des Dopamins ab, in den noradrenergen Neuronen auf der Stufe des Noradrenalins; nur im NNM ist das Endglied der Reaktionskette Adrenalin (Abb. 1).

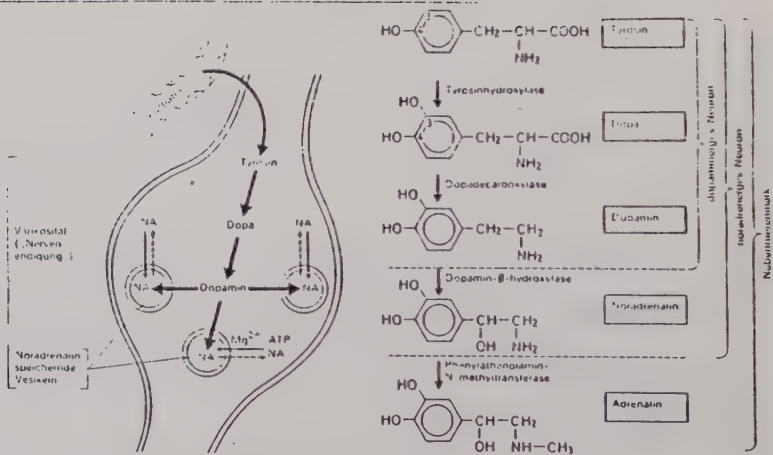
Noradrenalin wird im Organismus aus den Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin durch Einwirkung verschiedener Enzyme gebildet. Dopamin, das in den dopaminergen Neuronen als Transmitter wirkt, tritt in spezielle Speichervesikel in den Nervenendigungen ein, wo es in noradrenergen Neuronen zu Noradrenalin hydroxiliert und dann in diesen gespeichert wird. Während es in den chromaffinen Granula der Nebenniere in Adrenalin umgewandelt wird, ist es in den zentralen Neuronen ein direkter synaptischer Überträgerstoff.

1.3.2. Noradrenalinspeicherung:

Noradrenalin wird in präsynaptischen intraneuronalen Vesikel gespeichert. Ein von Magnesium und Adenosintriphosphat abhängiger aktiver Transportmechanismus ist für die Aufrechterhaltung einer hohen intravesikulären

Abb. 1:

Synthese und Speicherung von Noradrenalin in den
Varikositäten des noradrenergen Terminalretikulums
nach W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL, Pharmakologie
und Toxikologie (1980), B.I.-Wissenschaftsverlag (27).



Konzentration verantwortlich, so daß der extravasikuläre Raum praktisch frei von Noradrenalin ist. Die biologischen Vorteile der intrazellulären Noradrenalin-Speicherung liegen in der zeitweiligen biologischen Inaktivierung, der raschen Bereitstellung bei Bedarf und dem Schutz vor enzymatischen Abbau.

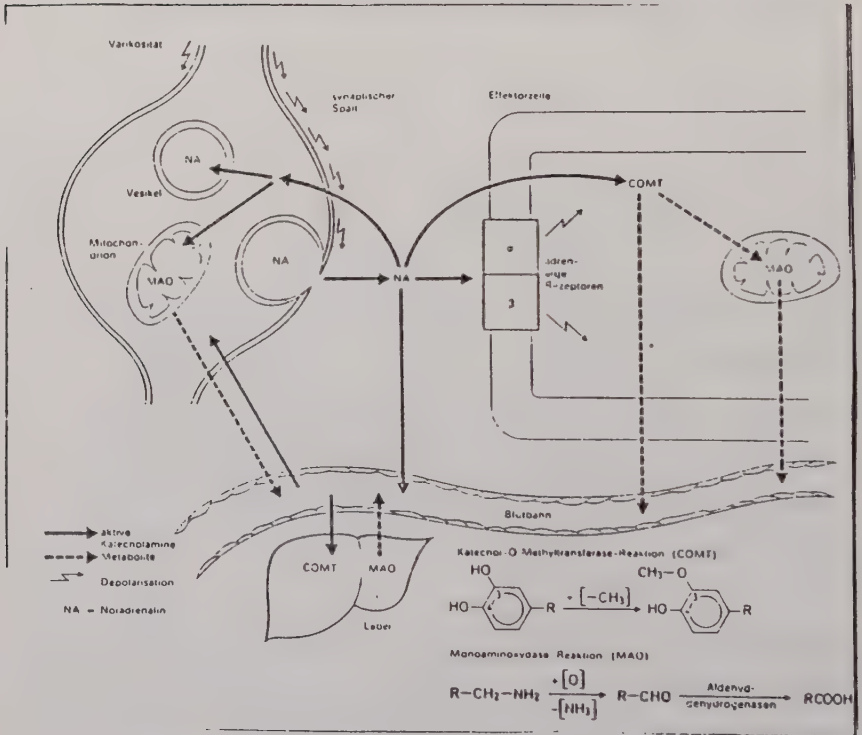
1.3.3. Noradrenalinfreisetzung:

Vesikulär gespeichertes Noradrenalin wird als Folge einer Depolarisation der Axonmembran des postganglionär-sympathischen Neurons in den synaptischen Spalt freigesetzt. Es kann damit die in der Oberfläche der Zellmembran der Effektorenzellen lokalisierten adrenergen Rezeptoren erregen. Solche postsynaptischen Rezeptoren sind in der Regel vom Alpha-1 oder Beta-Typ.

Hinweise auf die Existenz zentraler postsynaptischer Alpha-2-Rezeptoren sind vorhanden, ihre Funktion ist jedoch unklar. An den noradrenergen Endigungen selber befinden sich präsynaptische Rezeptoren, welche im allgemeinen vom Typ Alpha-2 sind. Stimulation dieser Rezeptoren durch NA führt durch negative Rückkoppelung zu einer Verringerung der NA-Freisetzung bei nachfolgenden Impulsen (Abb. 2).

Abb. 2:

Freisetzung und Inaktivierung von NA nach
W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL, Pharmakologie
und Toxikologie (1980), B.I.-Wissenschaftsverlag
(27).



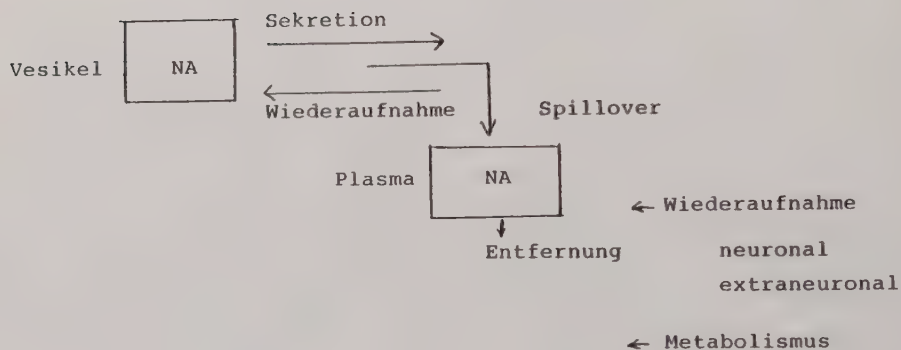
Mehr als die Freisetzung von NA von dem sympathischen Nervensystem zeigt die NA-Spillover-Rate die Menge von NA an, die ins Plasma gelangt.

Die Spillover-Rate wird berechnet:

$$\text{NA-Spillover-Rate} = \text{NA-Basalwert} \times \text{Noradrenalin-Plasma-Clearance}$$

Abb. 3:

Übersicht über die Noradrenalin-kinetik nach
ESLER, M.. Effect of norepinephrine uptake
blockers on norepinephrine kinetic (1980)
Chlin. Pharmacol. Ther. 29, 12-20 (21).



1.3.4. Noradrenalinaktivierung:

Nerval freigesetzte NA wird auf mehreren Wegen inaktiviert:

- neuronale Wiederaufnahme (Reuptake bis 90 %)
- extraneuronale Aufnahme in andere Gewebe
z.B. Gefäßendothel
- durch metabolische Umwandlung, wie z.B.
O-Methylierung oder oxidative Desaminierung
und Konjugation. KOPPIN 1979 (36).

Der Hauptteil (bis 90 %) wird durch ein spezielles Transportsystem wieder von Neuron aufgenommen (reuptake) und entweder zu einem geringeren Teil wieder in den Vesikeln gespeichert oder aber durch eine in den Mitochondrien befindliche Monoaminoxidase (MAO) desaminiert.

Ein anderer Teil wird durch Kapillaren abtransportiert (Spillover) und gelangt in den Blutkreislauf.

Die inaktiven Metabolite 3,4 Dihydroxyphenol (DHPG) und 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), das durch O-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase entsteht, diffundieren in die Blutbahn.

Nicht-neuronaes NA wird extraneuronal durch die COMT abgebaut. Das Enzym COMT kommt in besonders hohen Konzentrationen in Leber und Niere vor, fehlt jedoch

in den adrenergen Nervenendigungen, was auf mindestens zwei unterschiedliche Abbauwege schließen läßt COHEN (13).

Das entstandene Normetanephrin (NMN) wird größtenteils durch MAO zu MHPG desaminisiert.

1.3.5. Noradrenalinkinetik:

In den letzten Jahren wurden viele Versuche gemacht, um die Noradrenalinkinetik bei Menschen zu erforschen GITLOW et al., 1964; MAAS J.W. et al., 1971; BURANO et al., 1973; ESLER 1979 (32, 43, 7, 19):

Weil die Messungen von Plasma-Noradrenalin zweifelhafte Ergebnisse zur Aktivität des sympathischen Nervensystems lieferten, wurden neue kinetische Techniken zur Schätzung der NA-Freisetzung ins Plasma entwickelt COULOMBE et al., 1977; SILVERBERG et al., 1978; CHIONE et al., 1978; ESLER et al., 1979 (16, 51, 31, 19).

Der zentrale Aspekt dieser Methoden ist die Bestimmung der metabolischen Noradrenalinplasmaelimination, (Clearance) wird berechnet entweder nach einem Bolus i.v. von NA (COULOMBE et al., 1977; CHIONE et al., 1978); oder nach einer i.v. Infusion (SILVERBERG 1978, ESLER 1979) bis zum Gleichgewicht.

1.3.6 Beeinflussung der Noradrenalinkinetik durch Antidepressiva:

Diese komplexen Vorgänge wie z.B. Synthese, Speicherung und Abbau von Noradrenalin, die sich überlagern, werden an verschiedenen Stellen durch unterschiedliche Pharmaka beeinflusst, wie z.B. durch die trizyklischen Antidepressiva (AD), die allerdings nur eine der vielen Stoffgruppen darstellen.

Die Wirkung der trizyklischen AD wurde im Sinne der Mangelhypothesen als Fähigkeit, diese Defizite auszugleichen, gedeutet (BUNNEY, W.E., DAVIS, J.M. 1965; SCHILDKRAUT 1965).

Trizyklische Antidepressiva und ihre Metabolite hemmen die Noradrenalin bzw. Serotonin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen und sollen so zur funktionellen Verbesserung über erhöhte Verfügbarkeit von Transmittern im synaptischen Spalt führen.

Eine andere Theorie erklärte die antidepressive Wirkung mit einer Aktivierung zentraler Alpha-Rezeptoren (VETULANI, 1978).

Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, daß durch TAD auch die Empfindlichkeitsveränderungen am prä- und postsynaptischen Alpha- und Beta-Rezeptor eintreten; auf permanente Stimulation reagieren sie mit Unterempfindlichkeit, auf chronischen Transmittermangel mit Überempfindlichkeit (SULZER, 1982).

Die Beeinflussung der verschiedenen Rezeptoren (alpha-1, alpha-2, Beta-1, Beta-2, 5-HT) durch AD konnte durch tierexperimenteller Arbeiten nachgewiesen werden. Fraglich, ist ob und inwieweit diese Befunde auf den Menschen und speziell den depressiven Patienten übertragbar sind. Bei depressiven Patienten wird eine veränderte Erregungsübertragung im ZNS und damit verknüpft, wahrscheinlich auch abweichende Rezeptorfunktionen diskutiert (SULZER 1982).

Die Behandlung mit TAD scheint auch zu einer Erniedrigung des Noradrenalinumsatzes zu führen, wie eine Reihe von Untersuchungen zeigt (Tab. 1). Die Ursache dafür ist möglicherweise eine verminderte Aktivität der Tyrosinhydroxylase verantwortlich (LINNOILA 1982).

Tab. 1: MHPG und Noradrenalin Konzentrationen nach
Antidepressiven Behandlungsmaßnahmen.

	MHPG			NORADRENALIN		
	LIQUOR	PLASMA	URIN	LIQUOR	PLASMA	URIN
TRIZYKL. AD	↓ 1,6 7,9	↓ 12 15	↓ 2,4 10,13		↓ 8 14	
MAO-HEMMER			↓ 2,3	↓ 5	↓ 12	
EKT			↓ 11			↓ 11

- 1 BOWERS 1972, 2 BECKMANN 1975, 3 BECKMANN 1977, 4 EDWARDS 1979,
5 MAJOR 1979, 6 SJOQVIST 1980, 7 POTTER 1981, 8 CORONA 1982,
9 MENDLEWICZ 1982, 10 LINNOILA 1982, 11 LINNOILA 1983, 12 ROBINSON 1983,
13 VEITH 1983, 14 CUTLER 1984, 15 CHARNEY 1985.

1.3.6.1 Wirkungsweise von Clomipramin und seines Metaboliten Desmethyldlomipramin

Clomipramin ist ein tertiäres Amin. Das Pharmakon zeigt ein Verteilungsmuster der charakteristisch ist für lipophile Basen, es kumuliert in Organen wie Lunge, Leber, Herz und Gehirn, seine Konzentration im Blut ist jedoch gering. Nach oraler Gabe wird Clomipramin relativ schnell in einem Prozentsatz N-demethyliert (nach 24 Stunden bis 60 %), und es entsteht der wichtigste Metabolit Demethyl-clomipramin.

In vitro Untersuchungen an Rattenhirnscheiben zeigen, daß Clomipramin und sein demethyliertes Metabolit die Noradrenalin und Serotoninaufnahme spezifisch blockieren (ÄSBERG 1979).

Eine Serotonin (5-HT-)-Aufnahmehemmung mit wirksamer Dosis Clomipramin an Patienten wurde mit Hilfe von Aufnahmestudien der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten nachgewiesen (Tab. 2).

Clomipramin beeinflusst überwiegend serotonerge, Desmethyldlomipramin überwiegend noradrenerge Neurone (CARLSON und Mitarbeiter 1969; ROSS und Mitarbeiter 1975).

Tab. 2:

Halbmaximale Aufnahmehemmung von radioaktiv
markierten Monoaminen.

IC 50 = Individuelle Concentration,

NA = Noradrenalin,

5-HT = 5-hydroxytryptamin

IC 50 nM	Menschen Thrombozyten	Ratten Synaptosomen
	5 - HT	NA
Chlorimipramin	5	46
Amitriptylin	44	46
Nortriptylin	170	9

aus Maitre, Acta Psychiat, Scand.
61, Suppl. 280, 1980

1.3.7 Physiologische Wirkungen des Noradrenalins:

Die graduelle Anpassung des Organismus an wechselnde äußere oder innere Erfordernisse wird einerseits bewirkt durch die Aktivität noradrenerger Neurone, d.h. durch die Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin, der fast ausschließlich die unmittelbar innervierten Effektorzellen erreicht, und ermöglicht damit eine lokale sympathisch-noradrenerge Feinregulation.

Andererseits wird das Noradrenalin das Nebennierenmarkes direkt in die Blutbahn freigesetzt und wirkt so als Hormon auf alle mit sog. adrenergen Rezeptoren ausgestatteten Zellen.

In der Tab. 3 sind die wichtigsten Wirkungen der Catecholamine zusammengestellt.

Tab. 3:

Zusammenstellung der wichtigsten Wirkungen der Catecholamine
aus Löffler, Petrides, Weiss, Harper, Physiologische Chemie
2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1979, S. 624.

Organ	Wirkung	Adrenalin	Noradrenalin	Receptor
Herz	Zunahme der Frequenz	+++	+++	β
	Zunahme der Kontraktilität	+++	+++	β
Coronargefäße	Dilatation	+++	+++	β
Skelettmuskel	Dilatation der Blutgefäße	+++	-	β
Baucheingeweide, Lunge, Nieren, Haut	Constriction der Blutgefäße	-	+++	α
Schweißdrüsen	Sekretion	+	+++	α
Leber, Muskel	Glykogenolyse	++++	+	β
Fettgewebe	Lipolyse	+++	+++	β
Endokrines Pankreas	Hemmung der Insulinsekretion Stimulierung der Insulinse- kretion	+++ +	+++ +	α β

Die physiologischen Wirkungen des Noradrenalins lassen sich im wesentlichen auf die Beeinflussung des Tonus und der Kontraktion der glatten und quergestreiften Muskulatur zurückführen.

NA ist vorwiegend ein neuronaler Transmitter mit lokal begrenzter Wirkung dort, wo eine Organfunktion an die momentane Situation angepaßt werden muß z.B. Vaskonstriktion der Hautgefäße zur Verminderung von Wärmeverlusten durch Kälte (SILVERBERG 1978).

1.4. Noradrenalinstoffwechsel bei depressiven Patienten:

Bei depressiven Erkrankungen konnten bisher keine signifikanten Unterschiede der NA-Konzentrationen im Liquor oder Gehirn im Vergleich zu Kontrollen beobachtet werden: weder fand sich postmortal eine Differenz zwischen NA-Konzentration im Gehirn von Suizidalen und der an anderen Todesursachen Verstorbenen (BOURNE 1968) noch ließ sich eine Veränderung des NA-Spiegels im Liquor cerebrospinalis während Depressionen nachweisen (CHRISTIANSEN 1980).

Lange wurde die Plasma-Noradrenalin-Konzentration als ein akzeptables Index für die Aktivität des sympathoadrenalen Systems angesehen. Die Plasma-Noradrenalin-

Konzentration ist aber von zwei konkurrierenden Prozessen abhängig: dem Übertritt von NA ins Plasma (NA-Spillover) und der NA-Plasmaeliminationsgeschwindigkeit (NA-Clearance).

ESLER untersuchte die Funktion des sympathischen Nervensystems bei Patienten mit diagnostisch gesicherten endogenen Depression. Die Ergebnisse zeigten erhöhte NA-Plasmakonzentrationen. Diese ergeben sich aus einer ebenfalls gesteigerten Spillover-Rate. Die Resultate geben Hinweise auf einen erhöhten Tonus des sympathischen Nervensystems bei Patienten gegenüber Probanden (ESLER 1981, 1982).

Die NA-Plasmaeliminationsgeschwindigkeit war bei depressiven Patienten beschleunigt und lieferte einen Hinweis auf eine erhöhte neuronale Aufnahme.

Untersuchungen von WOODY und COPPEN an Thrombozyten haben gezeigt, daß an den intakten Thrombozyten die alpha-2-adrenergen Rezeptorbindungsstellen bei depressiven Patienten signifikant verringert sind. Auch weitere klinische Untersuchungen zeigten bei einem Teil der depressiven Patienten eine niedrigere Dichte der Bindungsstellen an den Thrombozyten als bei gesunden Kontrollpersonen (LANGER 1982).

1.5. Problemstellung und Ziel der Arbeit:

Diese Arbeit befaßt sich mit der klinischen und pharmakologischen Wirkung von Clomipramin bei depressiven Patienten.

Es sollte untersucht werden, wie Antidepressiva den peripheren Noradrenalin-Stoffwechsel beeinflussen und ob meßbare Veränderungen mit Medikamenten Konzentration und der klinischen Wirkung im Zusammenhang stehen.

Jeder Mensch hält individuell unter Grundumsatzbedingungen eine konstante Konzentration an NA aufrecht, so daß eine vermehrte Freisetzung aus den Nervenendigungen durch gegenregulatorische Maßnahmen wie geringere Sekretion aus der Nebenniere oder erhöhte Oxydation ausgeglichen wird.

Im einzelnen waren die Fragenstellungen:

1. Welche physiologischen Reaktionen zeigen depressive Patienten auf exogene Zufuhr von Noradrenalin.
2. Wie beeinflussen Antidepressiva akut und nach längerer Behandlung diese Parameter.
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen den Plasmaspiegel der Antidepressiva mit kinetischen Größen des Noradrenalin-Stoffwechsels, und welche Beziehungen bestehen zur Erkrankung bzw. zum therapeutischen Effekt.

2. Methoden:

2.1. Patienten:

Diese Studie wurde mit stationären und ambulanten Patienten der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. Die Patienten waren über den Versuchsablauf und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme.

2.1.1. Einschlußkriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen die Diagnose einer endogenen Depression bestand.

Die Patienten mußten absolut unvorbehandelt sein, d.h. mindestens 6 Monate vor der Untersuchung keine Antidepressiva oder Neuroleptika erhalten haben, um eine Beeinflussung des Noradrenalin-Stoffwechsels durch andere Psychopharmaka auszuschließen.

Aufgrund der Schwierigkeit absolut unbehandelte Patienten zu finden, wurden nicht nur wiederholt erkrankte Patienten in dieser Untersuchung aufgenommen, sondern auch Patienten mit Erstmanifestation einer Depression bei denen aufgrund einer typischen Symptomkonstellation (Tagesschwankungen,

psychomotorische Auffälligkeiten, synthyme Wahnideen) und auch durch familiäre Belastung an eine endogene Depression gedacht werden mußte.

Dadurch ergab sich eine weitere Unterteilung der Patienten nach dem Grad der Wertigkeit der Diagnose:

- Grad 1 = unsichere Diagnose (Erstmanifestation einer endogenen Depression);
- Grad 2 = wahrscheinliche Diagnose (2. Phase der Erkrankung);
- Grad 3 = sichere Diagnose (wiederholte Erkrankung mit typisch phasenhaftem Verlauf in der Krankheitsvorgeschichte).

2.1.2. Ausschlußkriterien:

Bei allen Patienten wurde ein an der Psychiatrischen Klinik der Universität München übliches Untersuchungsprogramm mit Laboruntersuchungen, Röntgen, EEG- und EKG-Diagnostik zum Ausschluß organischen Erkrankungen durchgeführt. Bei weiblichen Patienten wurde eine bestehende Gravidität ausgeschlossen.

2.1.3. Diagnostische Beschreibung:

Die diagnostische Beschreibung wurde entsprechend dem Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten (= ICD 9.Rev., Degwitz et al., 1980), und den diagnostischen Forschungskriterien (= RCD: Research Diagnostic Criteria, SPITZER et al., 1978) vorgenommen.

2.1.4. Psychopathologische Befunderhebung:

Zur Erhebung des psychopathologischen Befunds wurden die Patienten, nach der Hamilton-Depressions-Skala beurteilt (HAMD, 21 Items; HAMILTON, 1960).

Auch zur Verlaufbeschreibung wurde der HAMD eingesetzt und vom Untersucher an den vorher festgelegten Zeitpunkten nach einem Gespräch mit den Patienten ausgefüllt.

2.2. Untersuchungsablauf:

Der Noradrenalininfusionstest wurde an drei Tagen durchgeführt:

- Tag 0 = bei unbehandelten Patienten;
- Tag 1 = nach einmaliger oraler Gabe von
50 mg Clomipramin;
- Tag 21 = nach dreiwöchiger fortlaufender
Therapie mit 75 bis 150 mg Clomipramin.

Bei unbehandelten Patienten wurde am Tag 0 der Noradrenalin-Infusionstest durchgeführt. Am Abend desselben Tages gegen 21.00 Uhr erhielten die Patienten 50 mg peroral. 12 Stunden danach wurde der Noradrenalin-Infusionstest wiederholt (Tag 1), gleichzeitig wurde für die Plasmabestimmungen des Antidepressiva Blut entnommen. Nach dreiwöchiger Behandlung mit 75 bis 150 mg Clomipramin täglich wurde der Noradrenalin-Infusionstest zum dritten Mal durchgeführt (Tag 21) und erneut die Plasmaspiegel des Antidepressiva bestimmt.

Eine Zusatzmedikation, außer Chloraldurat zum Schlafen, war nicht erlaubt.

Die Depressionstiefe wurde mittels HAMD am Tag 0 und und Tag 21 gemessen.

2.2.1. Noradrenalin-Infusions-Test:

Durchführung:

Um 8.30 Uhr wurde den Patienten an beiden Armen venöse Zugänge gelegt. Hierfür wurde Medikat 1.30 mm x 45 mm (Sherwood Medikat Argyle) bzw. bei zarten Venen Butterfly LEM 19 G-1.10 oder LEM 21 G-0.80 (Labormed) verwendet. Die Zugänge wurden durch Spülen mit 0.9 % NaCl (Natriumchlorid) und einer Ampulle Vertren 200 (Promonta) via Braun Perfusor offen gehalten.

Eine halbe Stunde nach Legen der Zugänge wurde mit der Infusion von Noradrenalin begonnen. Alpha-Noradrenalin-lösung 1:1000 (Arterenol, Hoechst) wurde in 500 ml 0.9 % NaCl Lösung (Braun Fresenius) eingebracht.

Begonnen wurde mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 15 ml/Std., was einer Infusionsrate von 1 yg/min Noradrenalin entspricht. Die Infusionsgeschwindigkeit und damit die Noradrenalin-Konzentration pro Zeiteinheit wurde alle 10 Minuten um 1 yg/min gesteigert (= 15 ml Lösung/Std.).

Versuchsende war, wenn eine Infusionsrate von 10 yg/min Noradrenalin erreicht war, da zu diesem Zeitpunkt fast alle Probanden in Voruntersuchungen unangenehme Begleiterscheinungen (kalte Extremitäten, Kribbelparaesthesien, Angstgefühle) berichtet hatten, bzw. wenn der systolische Blutdruck um mindestens 30 mmHg angestiegen war.

Die ersten Blutentnahmen erfolgten 30 Minuten nach Legen der Zugänge vor Beginn des Noradrenalin-Infusionstestes. Dann wurde alle 10 Minuten aus dem zweiten Zugang vor Erhöhen der Infusionsgeschwindigkeit Blutproben gezogen. Zur Bestimmung der Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentrationen wurde das Blut in Li-Heparinat Monovetten (Sarstedt), in denen sich zusätzlich 100 yg Gluthation befand, abgenommen. Die Gefäße wurden dann sofort auf Eis gelegt, zentrifugiert und bei - 70 Grad eingefroren).

Blutentnahmen zur Plasmaspiegel-Bestimmung der Antidepressiva

erfolgten ebenfalls in Li-Heparin Monovetten, jedoch ohne Zusatz von Gluthation und nur einmal vor dem Infusionstest.

Puls- und Blutdruckwerte wurden fortlaufend automatisch registriert. Die Pulsmessung erfolgte über ein dem EKG-Gerät (Schwarzer CS 3000) angeschlossenes Pulszeichen-gerät (S+ Diasope DS 5215) jeweils vor Beginn der Untersuchungen und dann alle 2 Minuten. Die Blutdruckwerte wurden mittels eines Infraton Tensiomates (BOUCHE) an den gleichen Zeitpunkten automatisch registriert.

2.3. Labormethoden:

2.3.1. Bestimmung der Plasmaspiegel von Clomipramin (CLO) und Desmethylclomipramin (DMCL):

Zur hochdruckflüssigkeitschromatographischen Bestimmung der Plasmaspiegel von Clomipramin sowie des Hauptmetaboliten Desmethylclomipramin wurde an den Tagen 1 und 21 Venenblut entnommen.

Das Blut wurde sofort zentrifugiert und das Plasma bis zur Bestimmung bei 20° C eingefroren. Die Analyse der Proben wurde mittels der HPLC-Methode nach KUB und NATHMANN (39) durchgeführt.

Es wurden jeweils dreifach Messungen durchgeführt und gemittelt. Abweichungen um mehr als 5% wurden nicht toleriert.

2.3.2. Bestimmung der Plasmaspiegel der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin.

Die Blutentnahme für die Bestimmung der basalen Serumspiegel der Katecholamine erfolgte am Tag 0, 1 und 21 vor dem Noradrenalin-Infusionstest.

Der Noradrenalin-Infusionstest ist auf Seite (26) beschrieben. Für die Bestimmung der Noradrenalin-Konzentrationen während des Noradrenalin-Infusionstestes erfolgte die Blutentnahme in der auf Seite (26) beschriebenen Weise.

Die Analyse der Proben wurde mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie nach der Methode Paul HJEMDAL und elektrotechnische Delectia durchgeführt.

(Lit.: Paul HJEMDAL, Paul DALESKOP und Thomas KAHAN, Life Sci. 25, 131-138 (1979).

Es wurden 2-fach Messungen durchgeführt und die Werte gemittelt. Abweichungen von mehr als 5% wurden nicht toleriert.

Blutdruck und Pulsmessungen erfolgten jeweils vor Beginn der Untersuchung und dann alle zwei Minuten. Die Blutdruckwerte wurden mittels eines Infraton Tensiomates (Bouche) registriert.

2.4. Datenverarbeitung:

2.4.1. Berechnung der Noradrenalin-Plasma-Clearance und der Noradrenalin-Spillover-Rate:

Pro Patient wurden während eines Infusionstestes bis zu 12 Noradrenalin und Adrenalinbestimmungen durchgeführt. Aus den erhaltenen Basalwerten und den Werten während des Infusionstestes wurde die NA-Clearance und die Spilloverrate errechnet. Entsprechend den Angaben von ESLER (22) und GRIMM (1980) wurde zum Zweck der Datenreduktion jeweils aus den einzelnen Werten folgende Größen errechnet und gemittelt:

$$\text{Noradrenalin-Plasma-Clearance} = \frac{\text{Noradrenalin-Infusionsrate}}{\text{Noradrenalin im Steady State} - \text{Noradrenalin-Basalwerte}}$$

Die Ausschüttung von Noradrenalin in das Plasma,
(Noradrenalin-Spillover-Rate) errechnet sich aus der
Gleichung:

Noradrenalin-Spillover-Rate

Noradrenalin Basalwert x Noradrenalin-Plasma-Clearance

2.4.2. Psychopathometrische Daten:

Die Tiefe der Depression sowie deren Veränderung im
Verlaufe der Behandlung mit Clomipramin wurde mit der
HAMD-Skala beurteilt.

Ein sehr guter Heilungserfolg (= Vollremission; R =
"Responder") wird angenommen, wenn am Ende der Behandlung
die HAMD-Werte nicht mehr als 6 Punkte betragen. Ein
mittlerer (= partielle Remission; MR = mittlere "Responder")
Behandlungserfolg ist bei HAMD-Werten zwischen 7 und 12
am Ende der Therapie gegeben.

Von keinem Behandlungserfolg (= NR = "Non-Responder")
wird ausgegangen, wenn sich die Depressionstiefe am
Schluß immer noch mit 12 Punkten und mehr auf der HAMD-
Skala beurteilen läßt.

Diese Zuordnung in diesen drei Gruppen erfolgte, weil
sie mit unabhängigen klinischen Erfolgskriterien aus
anderen Studien am besten übereinstimmte.

Es wurde untersucht, nach welcher Zeit depressive Patienten entlassen werden, wenn sie nach einer Therapie noch unterschiedlich hohe Werte in der HAMD-Skala aufweisen. Hier zeigt sich, daß mehr als 90% der Patienten mit einem HAMD-Wert bis 6 innerhalb von 4 Wochen entlassen werden konnten; Patienten mit Werten 7 - 12 der HAMD-Skala aber noch ca. 8 Wochen in der Klinik bleiben, bei unveränderter Therapie, während bei allen Patienten mit Werten über 12 Punkten weiter eine Therapieänderung stattfand (SEIFERT, 1985).

Bei Anwendungen der HAMD bei Gesunden lagen die Punktwerte der HAMD-Skala zwischen 4 (ROBINSON et al., 1985) und 6 (FAVA et al., 1982).

2.4.3. Statistik:

Intraindividuelle Vergleiche wurden mittels gepaartem t-Test berechnet, sofern zwei Datenpaare verglichen wurden. Bei Verlaufsparametern oder mehr als zwei Datengruppen wurden varianzanalytische Verfahren angewendet. Korrelationskoeffizienten wurden aus linearen Regressionen ermittelt. Signifikant gelten Werte, wenn $p < 0.05$, als Trend gilt, wenn $0,1 < p < 0.05$.

3. Ergebnisse:

3.1. Patientenbeschreibung:

In die Studie wurden 20 Patienten mit endogener Depression zwischen Juli 1982 und Dezember 1983 aufgenommen. Eine Beschreibung der krankheitsabhängigen und krankheitsunabhängigen Daten ist in (Tab. 4) gegeben.

Es handelte sich um 10 Männer und 10 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug $36,6 \pm 12$ Jahre, der jüngste Patient war 18 Jahre der Älteste 58 Jahre alt. Bei 7 Patienten wurde eine endogene Depression mit bipolarem Verlauf (ICD-Nr. 296.3), bei 12 Patienten eine endogene Depression mit unipolarem Verlauf (ICD-Nr. 296.1) gemäß der ICD-Klassifikation diagnostiziert.

Ein Patient (Pat. Nr. 18) entwickelte im Laufe der Therapie eine deutliche wahnhafte Symptomatik, so daß seine Erkrankung als schizoaffective Psychose (ICD-Nr. 295.7) klassifiziert wurde.

Entsprechend des Krankheitsverlaufes wurde eine Wertung der diagnostischen Sicherheit vorgenommen; 6 Patienten mit Ersterkrankung sind als diagnostisch unsicher (Pat.Nr. 3, 10, 11, 17, 18, 19), 4 Patienten als diagnostisch

Tab. 4:

Patientenbeschreibung

Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose ICD	diagnost. Sicherheit	vor U. krank seit Wochen	Alter Ersterkr.	X.Phase	mittl.Phase- sendauer Hoch.	Syndrom	Hamilton Score vor der U.				
1	w	58	296.1	3	4	43	6	12	geh.	16				
2	m	54	296.1	3	14	48	4	9	geh.	27				
3	w	35	296.1	1	18	26	2	30	ag.	16				
4	w	45	296.3	3	3	44	2	7	geh.	20				
5	w	18	296.1	2	4	17	3	3	geh.	18				
6	w	39	296.3	3	8	38	4	10	par.	24				
7	w	29	296.3	2	6	26	3	12	par.	24				
8	m	55	296.3	3	7	25	9	7	par.	37				
9	m	52	296.1	3	7	33	5	5	geh.	29				
10	m	32	296.1	1	6 ~ *	27	3 *	16 *	geh.	20				
11	m	36	296.1	1	3	36	2	30	geh.	34				
12	m	29	296.3	3	5	20	3	?	geh.	24				
13	w	40	296.1	3	4	30	3	4	par.	28				
14	m	51	296.3	2	1	51	2	8	geh.	30				
15	m	29	296.1	2	9	29	1	?	geh.	33				
16	w	39	296.1	3	13	36	2	24	geh.	24				
17	w	26	296.1	1	52	25	2	40	ag.	21				
18	m	22	295.7	1	6	22	1	?	geh.	39				
19	w	21	296.1	1	20	21	1	?	geh.	23				
20	m	22	296.3	3	4	21	2	8	geh.	29				
					9,7 ± 11,1		30,9 ± 9,8		3 ± 1,9		14,0 ± 10,9		25,8 ± 6,5	
10 w		36,6	7x296.3											
10 m		+ 12	12x296.1											
			1x295.7											

fraglich (Pat.Nr. 5, 7, 14, 15) und 10 Patienten (Pat.Nr. 1, 2, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 16, 20) mit Remanifestation einer endogenen Erkrankung als diagnostisch sicher beurteilt werden.

In der syndromalen Beschreibung der Patienten wird die Psychomotorik hervorgehoben, bei 14 Patienten wird sie als gehemmt und bei 2 Patienten als agitiert entsprechend den RDC-Kriterien angegeben. Bei 4 Patienten bei denen stimmungskongruente Wahnideen vorhanden waren, wurde unter der syndromalen Beschreibung dies als paranoid-depressives Syndrom hervorgehoben und auf die Beschreibung der Psychomotorik verzichtet.

Das mittlere Alter bei erstem Auftreten einer endogenen depressiven Phase betrug $30,9 \pm 9,8$ Jahre.

Die mittlere Phasenzahl vor Beginn der Studie war $3 \pm 1,9$; die mittlere Phasendauer lag bei $14 \pm 10,9$ Wochen.

Die HAMD-Werte vor Beginn der Clomipramin-Therapie lagen im Mittel $25,8 \pm 6,5$ Punkten der HAMD-Skala.

Alle Patienten waren mindestens 6 Monate nicht mehr mit Antidepressiva oder Neuroleptika behandelt.

An dem Noradrenalin-Infusionstest nahmen am ersten Untersuchungstag 20 Patienten teil. Bei allen Patienten konnte unter gleichen Bedingungen die Untersuchung durchgeführt,

und die Noradrenalin-Plasmaspiegel (Noradrenalin-Basalwerte und die Noradrenalin-Konzentrationen beim systolischen Blutdruckanstieg von 30 mm Hg) bestimmt werden.

Am Tag 1 verweigerte ein Patient die weitere Teilnahme. Nach drei Wochen Clomipramin-Therapie konnte nur bei 12 Patienten der Noradrenalin-Test durchgeführt werden: Bei einem Patienten mußte der Noradrenalin-Infusions-Test wegen kardialen Beschwerden abgebrochen werden. Bei einer Patientin fand wegen Unverträglichkeit von Clomipramin Therapiewechsel statt, ein Patient entwickelte im Verlauf der Therapie wahnhaftige Symptomatik und wurde aus der Studie ausgeschlossen. Drei Patienten waren nicht mehr bereit diese belastende Untersuchung mitzumachen.

Die Noradrenalin-Plasmaspiegel (Noradrenalin-Basalwerte) konnten am Tag 1 bei 18 Patienten und am Tag 21 nur noch bei 10 Patienten bestimmt werden, und nur bei 9 Patienten konnte die Noradrenalin-Infusion wie vorgeschrieben, bis zu Ende durchgeführt werden.

Die Noradrenalin-Plasmakonzentrationen bei systolischem Blutdruckanstieg konnten am Tag 0 bei allen Patienten bestimmt werden, am Tag 1 bei 17 Patienten und am Tag 21 bei 9 Patienten.

Die Noradrenalin- und Adrenalin-Basalwerte sowie auch die Blutdruckwerte im Therapieverlauf konnten nur bei 9 bzw. 11 Patienten beurteilt werden.

Der therapeutische Erfolg konnte anhand der Veränderungen der HAMD-Werte bei 17 von insgesamt 20 Patienten bei denen die Clomipramin-Therapie drei Wochen durchgeführt wurde, beurteilt werden und die Wirkung der Clomipramin-Behandlung mit neurobiochemischen und physiologischen Ausgangswerten verglichen werden.

3.2. Blutdruck- und Pulsverhalten im Verlauf der Untersuchung:

In der (Tab. 5) sind Einzeldaten und Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes, sowie der Pulswerte der Patienten an den drei Untersuchungstagen Tag 0 (vor Beginn der Clomipramin-Behandlung), Tag 1 (nach einmaliger Dosis von 50 mg Clomipramin), Tag 21 (nach 3-wöchiger Clomipramin-Verabreichung von 75-150 mg/täglich) aufgezeigt.

Die mittleren syst. Anfangsblutdruckwerte ändern sich im Verlauf der Untersuchung nicht signifikant (Vgl. Tab. 6).

Tab. 5: Einzeldaten und Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie Pulsfrequenz aller Untersuchten Patienten der drei Untersuchungsstage:

Pat.Nr.	S. RR		RR		Tag 1		Tag 21		Puls Tag 0		Tag 1		Tag 21	
	Anf.	Ende	Ans.	Ende	Ans.	Ende	Ans.	Ende	A	E	A	E	A	E
1	120/85	150/90	105/80	130/80	120/80	150/90	70	66	68	71	74	76		
2	90/75	150/80	85/60	140/80	-	-	54	45	55	51	-	-		
3	100/65	115/80	115/80	130/90	-	-	72	68	80	64	-	-		
4	90/70	120/85	90/70	100/75	-	-	77	62	85	81	-	-		
5	90/60	120/80	95	125	105/80	140/110	72	59	74	59	73	55		
6	110/80	125/85	105/80	125/90	100/70	130/85	62	50	82	63	67	62		
7	100/80	125/80	110/85	140/85	95/70	125/100	66	64	62	55	80	74		
8	140/90	165/95	120/90	155/100	130/90	165/105	61	53	70	65	77	45		
9	150/80	180/95	-	-	-	-	97	72	-	-	-	-		
10	105/70	130/80	115/85	160/105	-	-	81	71	70	47	-	-		
11	110/75	125/75	100/70	130/80	95/75	140/85	76	73	73	62	64	60		
12	115/65	145/80	140/50	175/75	95/70	140/95	87	64	82	60	90	62		
13	90/60	120/80	100/60	135/85	100/70	130/75	64	53	57	42	67	56		
14	120/85	140/90	130/80	165/90	-	-	87	82	67	63	-	-		
15	130/55	150/70	135/50	160/75	120/60	150/95	96	87	100	75	120	91		
16	120/75	150/80	120/80	150/90	105/85	135/95	66	57	90	54	60	57		
17	105/70	135/85	115/80	145/100	110/80	150/105	78	82	83	65	86	77		
18	115/60	140/85	110/70	150/105	-	-	85	64	86	59	-	-		
19	105/70	135/85	95	-	-	-	58	41	-	-	-	-		
20	105/65	135/85	105/70	140/80	95/60	140/95	66	52	64	54	69	51		
Mittel- werte	110,5 67,5	136,7 83,5	110/72	141,9 87,3	105,8 75,1	141,2 94,5	73,5 63	63	74,8 60,5	60,5 77,2	63,8			
	20	20	19	18	n=12	n=12	n=20	20	18	18	12	12		

Tag 0 unbehandelte Patienten; Tag 1 nach einmaliger oraler Gabe von 50 mg Clomel.,
n = Anzahl der Patienten; X = arithmetisches Mittel.

Die Ruhepulsfrequenz ist ebenfalls an allen Tagen fast unverändert, dagegen fiel die Pulsfrequenz während der Durchführung des Noradrenalin-Infusionstestes mit zunehmender Infusionsmenge signifikant ab ($p < 0,05$).

Während des Noradrenalin-Infusionstestes kam es bei allen Patienten zu einem Blutdruckanstieg. Entsprechend den Versuchsbedingungen war der Versuch beendet, wenn der Blutdruckanstieg um 30 mm Hg erfolgte. Diese Werte sind in der (Tab. 6) als Endwerte benannt.

12 Stunden nach Einnahme von 50 mg Clomipramin steigt der mittlere syst. Blutdruck pro Infusionsstufe schneller an, und es zeigt sich gleichzeitig, daß signifikant weniger Noradrenalin-Infusionsmengen notwendig sind um den gleichen Blutdruckanstieg zu erreichen (Tag 0 $6,1 \pm 1,9$ $\mu\text{g}/\text{min.}$, Tag 1 $4,5 \pm 1,8$ $\mu\text{g}/\text{min.}$; $p < 0,001$).

Tab. 6: Systolische Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen
in Abhängigkeit einer ansteigenden Noradrenalin-
infusion und Clomipraminverabreichung.

	Tag 0	Tag 1	Tag 21
n	20	18	12
RR syst. basal (mmHg)	110,5 ± 16	110 ± 14	105 ± 12
Puls in Ruhe	73 ± 10	74 ± 14	77 ± 13
Puls bei RR > 30 mmHg	63 ± 11 [*]	60,5 ± 12 [*]	63,8 ± 8 [*]
Infusionsstufe bei RR > 30 mmHg (µg/min)	6,1 ± 1,9	4,5 ± 1,8 ^{\$\$}	3,25 ± 0,96 ^{\$\$}
△ RR pro Infusionsstufe (mmHg)	5,1 ± 2,1	8,1 ± 5,3 ^{\$}	12 ± 5,0 ^{\$}

* p < 0,05 (Vergleich zu Ruhewerten)

\$ p < 0,05 (Vergleich zu Tag 0)

\$\$ p < 0,001 (Vergleich zu Tag 0)

Nach 21 Tagen fortlaufender Therapie mit Clomipramin Dosis 75-150 mg (per os) wurde ebenfalls signifikant weniger infundiertes Noradrenalin benötigt, um den geforderten systolischen Blutdruckanstieg zu erreichen, (Tag 21 $3,25 \pm 0,96 \mu\text{g} / \text{min.}$, Tag 1 $4,5 \pm 1,8 \mu\text{g} / \text{min.}$; $p < 0,001$).

3.3. Einfluß der Clomipramin-Therapie auf den Noradrenalin-stoffwechsel:

Die Einzeldaten (Noradrenalin-Basalwerte, Noradrenalin-Konzentrationen bei systolischem Blutdruckanstieg von 30 mmHg, Noradrenalin-Clearance, Noradrenalin-Spillover-rate) vor Clomipramin-Therapie (Tag 0) und nach einmaliger Gabe von 50 mg (Tag 1) und nach drei Wochen Behandlung 75-150 mg/täglich (Tag 21) sind in der (Tab. 7) aufgeführt.

In der (Tab. 8) finden sich die Änderungen der mittleren Noradrenalin-Basalwerte, sowie der Noradrenalin-Konzentrationen bei Blutdruckanstieg um 30 mmHg. Die errechnete Noradrenalin-Eliminations-Geschwindigkeit (Noradrenalin-Plasma-Clearance) und NA-Spilloverrate im Verlauf der Therapie Tag 1 und Tag 21 gegenüber der Daten vor der Clomipramin-Therapie zeigt (Tab. 9).

In die statistischen Berechnungen wurden nur die Patienten

einbezogen, bei denen an allen Untersuchungszeiten Daten erhalten werden konnten.

3.3.1. Noradrenalin-Basalwerte:

Nach einmaliger Gabe von 50 mg Clomipramin sind die Noradrenalin-Basalwerte unverändert (Tag 0 255 ± 166 pg/ml, Tag 1 227 ± 146 pg/ml); nach 3 Wochen Clomipramin-Therapie zeigt sich ebenfalls keine signifikante Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Tag 21 273 ± 115 pg/ml).

Die Adrenalin-Basalwerte wurden ebenfalls bestimmt, sie blieben im Verlauf der 3-wöchigen Behandlung auch unverändert.

Tab. 7: Noradrenalin-Basalwerte, Noradrenalin-Konzentrationen bei systolischem Blutdruckanstieg um 30 mmHg, Noradrenalin-Clearance und Noradrenalin-Spillover-Rate vor und während der Clomipramin-Therapie sowie am Ende der Untersuchung.

Pat.Nr.	Nor. Basal- werte pg/ml			Konz. Nor.b.s.RR- Anstieg um 30mmHg pg/ml			Nor. Clearance l/min.			Spillover-Rate ng/min.		
	0	1	21	0	1	21	0	1	21	0	1	21
1	162	180	280	921	640	1558	2,2	9,43	2,63	356	1697	736
2	123	134	-	699	465	-	5,69	9,14	-	721	1224	-
3	259	493	-	1694	2028	-	4,79	4,39	-	1240	2430	-
4	131	144	-	640	148	-	3,88	-	-	508	-	-
5	154	160	258	1188	1121	1202	3,62	3,89	5,8	557	622	1496
6	402	599	529	1637	2136	1313	5,96	5,25	5,3	2395	3144	2803
7	313	301	265	2467	2308	555	3,46	2,24	7,1	1082	674	1817
8	345	348	214	1581	1451	912	4,57	4,22	5,4	1576	1468	1155
9	393	-	-	958	-	-	6,92	-	-	2719	-	-
10	229	248	-	2027	2187	-	6,62	3,21	-	1515	796	-
11	714	290	242	2882	1933	-	2,7	3,63	13,0	1927	1052	3146
12	147	175	-	1251	774	403	7,68	5,4	-	1128	945	-
13	81	57	116	600	545	754	5,9	16	8,7	477	912	1856
14	565	527	-	1399	1293	-	7,9	4,43	-	4463	2334	-
15	272	130	357	1325	-	613	5,84	-	6,3	1588	-	2362
16	81	221	372	1196	430	-	8,2	11,8	-	664	2621	-
17	129	140	150	1062	582	-	9,15	4,52	-	118	632	-
18	101	285	-	2180	1857	-	4,41	4,03	-	445	1148	-
19	211	-	-	792	-	-	10,8	-	-	2278	-	-
20	290	207	209	1335	1148	506	9,87	4,55	6,7	2862	941	1400
±	255	257	273	1391	1244	868	6,00	6,01	6,77	1430	1392	1863
Mittelwerte	166	149	115	1617	722	404	2,39	3,69	8,12	1084	824	782
Anzahl der Patienten	20	18	11	20	17	9	20	16	9	20	16	9

Range

81	57	116	600	148	403	2,2	2,2	2,6	118	266	736
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
714	599	529	2882	2308	1555	10,8	16	13	4463	3144	3146

Tab. 8: Patienten - Noradrenalinwerte

	Tag 0	Tag 1	Tag 21
n	20	18	11
Noradrenalin basal (pg/ml)	255 $\pm$ 166	257 $\pm$ 146	273 $\pm$ 115
Noradrenalin bei RR 30mmHg	139 $\pm$ 617	1244 $\pm$ 722 ¹⁾ (n = 17)	868 $\pm$ 404 ¹⁾ (n = 9)

1) $p < 0,05$ (Vergleich mit Tag 0. gep. t-Test)
 ($p < 0,05$ über die Zeit, ANOVA)

3.3.2. Noradrenalin-Konzentration bei systolischen Blutdruckanstieg um 30 mmHg:

Unter dem Einfluß von Clomipramin, bereits 12 Stunden nach erstmaliger Gabe von 50 mg Clomipramin ist die Konzentration bei Blutdruckanstieg von 30 mmHg im Mittelwert niedriger (Tag 0: 1391 ± 617 pg/ml, Tag 1: 1244 ± 722 pg/ml, $p < 0,05$).

Nach drei Wochen Behandlung ist ein weiterer signifikanter Abfall der Nordrenalin-Konzentration zu sehen (Tag 21: 868 ± 404 pg/ml, $p < 0,05$) im Vergleich zu Tag 0.

3.3.3. Noradrenalin-Plasma-Clearance:

Die Noradrenalin-Plasma-Clearance (Noradrenalin-Eliminations-Geschwindigkeit aus dem Plasma) ist während der ganzen Dauer der Therapie unverändert, die mittlere Clearance-Werte liegen an den 3 Untersuchungstagen bei 6,1 l/min. (Vgl. Tab. 9).

3.3.4. Noradrenalin-Spillover-Rate:

Wie aus der (Tab. 9) zu ersehen ist, fällt die Spillover-Rate am Tag 1 auf 1392 ± 824 ng/min ab. Nach 3 Wochen Clomipramin-Therapie ist ein Anstieg auf 1863 ± 782 ng/min

Tab. 2:

Patienten

NA-Clearance und NA-Spillover-Rate

	Tag 0	Tag 1	Tag 21
n	20	18	11
Noradrenalin Plasma Clearance (L/min.)	6,0 ± 2,39	6,01 ± 3,69	6,77 ± 8,1
Noradrenalin Spilloverrate (ng/min).	1430 ± 1084	1392 ± 824	1863 ± 782

im Vergleich zu Tag 1: 1430 ± 1048 ng/min erfolgt.

Diese Änderungen der Noradrenalin-Spillover-Rate waren aber nicht signifikant.

3.4. Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyl- Clomipramin:

Tab.10 zeigt die Plasmaspiegelwerte aller Patienten. Es zeigen sich große individuelle Schwankungen. Für alle Serumkonzentrationen wurde arithmetisches Mittel und Standardabweichung errechnet.

Die mittleren Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin, sowie die Minimal- und Maximalwerte sind aus (Tab.11) ersichtlich.

Nach dreiwöchiger Clomipramin-Therapie zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel im Vergleich zu Tag. 1.

Tab. 10.: Einzelwerte des Clomipramin und Desmethyldclomipramin
Plasmaspiegel am Tag 1 und Tag 21.

Pat.Nr.	Clomipramin		Desmethyldclomipramin	
	Tag	Plasmaspiegel ng/ml	Tag	Plasmaspiegel ng/ml
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	218	-	134
5	-	80	-	173
6	-	119	-	103
7	-	143	-	103
8	-	33	-	33
9	-	102	-	126
10	15	-	7	-
11	16	26	3	31
12	10	28	17	45
13	-	-	-	-
14	10	10	-	-
15	-	34	-	36
16	12	67	7	42
17	18	98	6	79
18	-	-	-	-
19	-	62	-	142
20	3	100	1	94

Tab.11: Mittelwerte der Clomipramin- und Desmethyl-
clomipramin-Plasmaspiegel am Tag 1 und Tag 21.

	Clomipramin-Plasma- spiegel $\mu\text{g/ml}$ nach 50 mg		Desmethylclomipramin- Plasmaspiegel nach 3 Wochen Dosis 75-150/die $\mu\text{g/ml}$	
	Tag 1	Tag 21	Tag 1	Tag 21
Mittelwert	5,2 $\pm$ 6,9	85 $\pm$ 54	2,6 $\pm$ 4,7	92 $\pm$ 51
Anzahl der Patienten	16	13	16	13
Range	0 - 18	26 - 218	0 - 17	31 - 173

3.5. Klinisch-therapeutische Wirkung des Clomipramins gemessen mit der Hamilton-Depressions-Skala:

Die klinische Wirkung der Clomipramin-Behandlung konnte nach Ablauf der dreiwöchigen Therapie bei 17 von insgesamt 20 Patienten beurteilt werden. Aus der (Tab. 12) ist zu ersehen, daß die mittleren Hamilton-Werte signifikant abnehmen.

Nach den vorher festgelegten Kriterien sind 8 Patienten (47%) als "Responder" (= Vollremission, HAMD-Werte 0-6) zu bezeichnen, 4 Patienten (23,5%) als "mittlere Responder" (= guter Erfolg, HAMD-Werte 7 - 12), und 5 Patienten (29,5 %) als "Non-Responder" (= kein Erfolg, HAMD-Werte über 12).

Tab.12: Mittelwerte und Standardabweichungen
der Hamilton-Depressions-Skala

	vor Behandlung	nach Behandlung
HAMD n	20	17
HAMD	26,1 $\pm$ 6,89	10,8 $\pm$ 8
n Pat. mit HAMD $\leq$ 6		8 (47%)
n Pat. mit HAMD 7 - 12		4 (23,5%)
n Pat. mit HAMD $>$ 12		5 (29,5%)

3.6. Beziehungen der Daten:

3.6.1. Beziehung der HAMD-Werte mit dem Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin:

Es läßt sich kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der HAMD-Skala und denen der Plasmaspiegel feststellen.

3.6.2. Beziehungen zwischen meßpsychologischen Werten (HAMD) und den Serumkonzentrationen der Nor- adrenalin-Stoffwechselgrößen:

In diesem Teil wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der psychologischen Ratingscores und den Mittelwerten der Noradrenalin-Konzentrationen besteht.

In der (Tab.13) sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der HAMD-Skala bzw. denen der Noradrenalin-Konzentrationen aufgezeigt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, konnte kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und dem Noradrenalin-Plasmaspiegel festgestellt werden.

Tab.: 13

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Beziehung zwischen den

Werten der HAMD-Skala und dem NA-Plasmaspiegel.

	NA-Basal- Werte	(pg/ml)		NA-Clearance l/min		NA-Spillover-Rate ng/min				
		r	p	r	p	r	p			
HAMD Tag 0	26,1 $\pm$ 6,89	255 $\pm$ 166	0,307	n.s.	6,0 $\pm$ 2,39	0,09	n.s.	1,430 $\pm$ 1084	-0,25	n.s.
HAMD 21	10,8 $\pm$ 8	273 $\pm$ 155	-		6.7 $\pm$ 8,12	0,19	n.s.	1,392 $\pm$ 824	-0,32	n.s.

3.6.3. Beziehungen zwischen Clomipramin-Plasmaspiegel und Noradrenalin-Konzentrationen:

Eine positive Korrelation des Serumspiegels von Clomipramin mit der Konzentration von Noradrenalin, bei der der Blutdruck um 30 mmHg systolisch angestiegen ist konnten wir am Tag 1 feststellen ($n = 16$, $r = 0,462$; $p < 0,05$).

Weiter fand sich ein positiver Trend zwischen der absoluten Zunahme der Plasma-Eliminations-Geschwindigkeit (Diff. Noradrenalin-Clearance Tag 1 - 0) und dem Plasmaspiegel von Clomipramin am Tag 1 ($n = 16$, $r = 0,399$, $p < 0,1$).

3.6.4. Beziehung von Alter und Noradrenalin-Stoffwechsel:

Zwischen dem Alter der Patienten und der Differenz Noradrenalin-Clearance (Tag 0 - 1) bestand eine signifikante Beziehung ($p < 0,05$).

3.7. Vergleiche verschiedener Untergruppen:

3.7.1. Beschreibung der Untergruppen:

In der Annahme, bestimmte Gesetzmäßigkeiten zu finden, wurden die Patienten in sechs Gruppen eingeteilt, und die Mittelwerte der Ergebnisse der vorausgegangenen Untersuchungen in den jeweiligen Gruppen untersucht und miteinander verglichen.

Die Tab.14,15 und 16 zeigen die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen und die Verteilung nach Geschlecht, Alter und Diagnose.

Die Einteilung erfolgte:

1. nach dem Remissionsgrad
2. nach anamnestischen Daten
Patienten mit Erstmanifestation und Patienten
mit Remanifestation einer endogenen Erkrankung
3. nach Geschlecht.

3.7.2. Vergleich der Patientengruppen nach dem Remissionsgrad:

Ein Vergleich der Patienten, die sehr gut auf die Clomipramin-Therapie ansprachen ("Responder") mit der Gruppe die wenig ("mittleren Responder") oder gar nicht ansprachen ("Non-Responder") zeigt die (Tab. 14).

Tab. 14: Patienten
Vergleich R mit MR und NR

	R	MR + NR	p
n	8	9	
Alter (Jahre)	37,2 $\pm$ 14	38,3 $\pm$ 13	n.s.
Geschlecht	4w, 4m	5w, 4m	n.s.
Diagnose	4.296,1; 4.296,3	7.296,1; 2.296,3	n.s.
Noradrenalin basal Tag 0 (pg/ml)	320 $\pm$ 220	217 $\pm$ 118	n.s.
Noradrenalin basal Tag 1 (pg/ml)	285 $\pm$ 178	190 $\pm$ 104	n.s.
Noradrenalin basal Tag 21 (pg/ml)	303 $\pm$ 128	245 $\pm$ 109	n.s.
Noradrenalin RR > 30 mmHg Tag 0 (pg/ml)	1406 $\pm$ 668	1186 $\pm$ 572	n.s.
Noradrenalin RR > 30 mmHg Tag 1 (pg/ml)	1106 $\pm$ 656	963 $\pm$ 761	n.s.
Noradrenalin RR > 30 mmHg Tag 21 (pg/ml)	996 $\pm$ 512	708 $\pm$ 159	n.s.

Tab. 15: Vergleich der Gruppen der Patienten mit Remanifestation
und Patienten mit Erstmanifestation einer endogenen
Depression.

	Remanifest.	Erstmanif.	p.
n	10	10	n.s.
Alter (Jahre)	41,2 $\pm$ 14 (18-58)	32 $\pm$ 8,8 (21-51)	n.s.
Geschlecht	4w, 6m	5w, 5m	n.s.
Diagnose	4. 296,1; 5. 296,3	7. 296,1; 3. 296,3	n.s.
Noradrenalin basal Tag 0 (pg/ml)	191 $\pm$ 110	319 $\pm$ 192	n.s.
Noradrenalin basal Tag 1 (pg/ml)	180 $\pm$ 78	334 $\pm$ 167	n.s.
Noradrenalin basal Tag 21 (pg/ml)	241 $\pm$ 85	312 $\pm$ 145	n.s.
Noradrenalin RR 30 mmHg Tag 0 (pg/ml)	1063 $\pm$ 326	1746 $\pm$ 647	n.s.
Noradrenalin RR 30 mmHg Tag 1 (pg/ml)	758 $\pm$ 428	-	
Noradrenalin RR 30 mmHg Tag 21 (pg/ml)	889 $\pm$ 177	827 $\pm$ 421	n.s.

Tab.16: Vergleich der Gruppen der Patienten nach
Geschlecht.

	Frauen	Männer	p
n	10	10	
Alter (Jahre)	35 $\pm$ 11,9 (18-58)	38,2 $\pm$ 13,4 (22-55)	n.s.
Diagnose	6. 296.1; 4. 296,3	5. 296,1; 5. 295.5	n.s.
Noradrenalin basal Tag 0 (pg/ml)	192 $\pm$ 104	318 $\pm$ 196	n.s.
Noradrenalin basal Tag 1 (pg/ml)	255 $\pm$ 179	260 $\pm$ 124	n.s.
Noradrenalin basal Tag 21 (pg/ml)	281 $\pm$ 138	260 $\pm$ 78	n.s.
Noradrenalin RR > 30 mmHg Tag 0 (pg/ml)	1219 $\pm$ 574	1563 $\pm$ 639	n.s.
Noradrenalin RR > 30 mmHg Tag 1 (pg/ml)	1115 $\pm$ 832	1930 $\pm$ 594	n.s.
Noradrenalin RR > 30 mmHg Tag 21 (pg/ml)	1076 $\pm$ 412	608 $\pm$ 219	n.s.

In Bezug auf Alter, Geschlecht und diagnostische Zuordnung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Auch die Noradrenalin-Plasmaspiegel (Noradrenalin-Basalwerte und die Noradrenalin-Konzentrationen bei denen der Blutdruckanstieg erfolgte), zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Untersuchung bei diesen Gruppen.

3.7.3 Noradrenalin-Plasma-Clearance:

Die mittlere Noradrenalin-Plasma-Clearance-Werte zeigen nach einmaliger Gabe von Clomipramin eine Abnahme in den Gruppen der Responder, Männer und Patienten mit Erstmanifestation. Am Ende der Behandlung (Tag 21) steigen die Clearance-Werte wieder an. Bei den Nonrespondern, Frauen und Patienten mit wiederholter Phase einer endogenen Erkrankung stiegen die mittleren NA-Clearance-Werte 12 Stunden nach Clomipramin-Verabreichung an und fielen am Ende der Behandlung wieder ab (Tab.17).

Die Veränderungen der NA-Clearance zwischen den Gruppen waren ebenfalls nicht signifikant.

Tab. 17:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Noradrenalin-

Plasma-Clearance (l/min).

	Responder	Non-Resp.	p	Frauen	Männer	p	Remanif.	Erstmanif.	p
n									
Tag 0	5,84±2,9	6,7±2,3	n.s.	5,7±2,7	6,2±2,0	n.s.	5,8±2,3	6,1±2,5	n.s.
Tag 1	5,22±1,9	7,9±5,2	n.s.	7,1±4,7	4,8±1,8	n.s.	8±4,3	3,9±0,9	n.s.
Tag 21	6,68±3,8	6,8±1,4	n.s.	5,9±2,2	7,8±3,4	n.s.	5,8±2,2	7,9±3,9	n.s.

3.7.4. Noradrenalin-Spillover-Rate:

Die Ergebnisse zeigen, daß am Tag 1 eine Abnahme der mittleren Spillover-Rate in den Gruppen Responder und Männer erfolgte. Am Ende der Therapie zeigte sich in diesen Gruppen ein Anstieg, der Werte im Vergleich zu Tag 1.

Bei den Gruppen Nonresponder, Frauen und Patienten mit Remanifestation steigt die Spillover-Rate schon nach einmaliger Clomipramin-Verabreichung und weitere Zunahme am Tag 21.

Diese Änderungen waren nicht signifikant (Tab.18).

3.7.5. Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyl-clomipramin:

Auch hier konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. In allen Gruppen zeigte sich eine Zunahme der Plasmaspiegel nach drei Wochen Clomipramin-Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten (Tab.19 und 20).

Tab. 19 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Noradrenalin-Spillover-Rate ($\mu\text{g}/\text{min}$).

	Responder	Non-Resp.	p	Frauen	Männer	p	Remanif.	Erstmanif.	p
n									
Tag 0	1774+1431	1247+863	n.s.	967+792	1894+1184	n.s.	1156+933	1526+964	n.s.
Tag 1	1482+981	1255+742	n.s.	1547+381	1238+487	n.s.	1259+696	-	n.s.
Tag 21	1916+1016	1247+863	n.s.	1741+744	2015+916	n.s.	1328+416	2532+574	n.s.

Tab.20: Mittelwerte und Standardabweichungen der Clomipramin-Plasmaspiegel ($\mu\text{g/ml}$).

	Responder	Non-Resp.	p	Frauen	Männer	p	Remanif.	Erstmanif.	p
n									
Tag 1	6,5 $\pm$ 6,5	3,7 $\pm$ 7,1	n.s.	3,7 $\pm$ 7,1	6,7 $\pm$ 6,8	n.s.	3,1 $\pm$ 4,9	7,3 $\pm$ 8,1	n.s.
Tag 21	95,1 $\pm$ 71	77 $\pm$ 39	n.s.	112 $\pm$ 54	53,8 $\pm$ 36,6	n.s.	89 $\pm$ 63	80 $\pm$ 47	n.s.

Tab. 21: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration
von Desmethyldomipramin ($\mu\text{g/ml}$).

	Responder	Non-Resp.	p	Frauen	Männer	p	Remanif.	Erstmanif.	p
n									
Tag 1	3,8 $\pm$ 6,7	1,6 $\pm$ 3	n.s.	1,6 $\pm$ 3,0	3,7 $\pm$ 5,9	n.s.	3,1 $\pm$ 6,1	2,2 $\pm$ 3,1	n.s.
Tag 21	106 $\pm$ 59,2	80 $\pm$ 40	n.s.	118 $\pm$ 46	60 $\pm$ 39	n.s.	92 $\pm$ 5,4	91,6 $\pm$ 53,1	n.s.

3.7.6. Klinisch-therapeutischer Erfolg gemessen mit
der HAMD-Skala:

Die Untersuchungsergebnisse der psychologischen Rating-scores vor und nach dreiwöchiger Therapie mit Clomipramin in Dosis 75-150 mg/die sind in Tab. (21) aufgeführt.

Unter der Behandlung kommt es in allen Gruppen zu einem Absinken der pathologischen Werte. Vergleicht man die Gruppen Frauen und Männer, Patienten mit Remanifestation und Patienten mit Erstmanifestation einer endogenen Erkrankung so zeigen sich keine statistisch signifikanten Abweichungen. Ein Vergleich der Gruppen "Responder" und "Non-Responder" zeigt eine Reduktion der HAMD-Werte von $25,1 \pm 7,2$ (Tag 0) auf $4,8 \pm 1,8$ (Tag 21) bei den "Responder", $27,1 \pm 5,1$ (Tag 0) auf $16,2 \pm 7,5$ (Tag 21) bei den "Non-Responder".

Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tab. 21 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Hamilton Depressionsskala.
Vergleich der Gruppen-Responder - Non-Responder, Frauen - Männer,
Patienten mit Remanifestation und Erstmanifestation einer endogenen
Erkrankung.

	Responder	Non-Resp.	p	Frauen	Männer	p	Remanif.	Erstmanif.	p
n									
Tag 0	25,1 $\pm$ 7,2	27,3 $\pm$ 5,1	n.s.	22 $\pm$ 5,4	30 $\pm$ 5,7	n.s.	25,8 $\pm$ 6,8	26,4 $\pm$ 7,2	n.s.
Tag 21	4,8 $\pm$ 1,8	16,2 $\pm$ 7,5	0,001	13 $\pm$ 8,4	8,5 $\pm$ 7,2	n.s.	11,5 $\pm$ 8,9	10 $\pm$ 7,0	n.s.

4. Diskussion:

4.1. Methodikdiskussion:

Der Noradrenalin-Infusionstest mit ansteigender Noradrenalin-Konzentration pro Zeiteinheit (1 $\mu\text{g}/\text{min}$ bis maximal 8 $\mu\text{g}/\text{min}$) wurde in der von SILVERBERG und anderen beschriebenen Weise durchgeführt (GRIMM 1980, SILVERBERG 1978).

Ein Vorteil dieser Untersuchungsmethode liegt in ihrer mathematischen Einfachheit.

Untersucht wurde, ob Veränderungen neurobiochemischer und physiologischer Parameter bei depressiven Patienten nach einmaliger und längerer Behandlung mit Clomipramin feststellbar sind.

Veränderungen der Noradrenalin-Kinetik nach Gabe von Clomipramin können nur dann eindeutig dem Medikament zugeschrieben werden, wenn die Noradrenalin-Infusion selbst keinen Einfluß auf die Noradrenalin-Kinetik z.B. die Noradrenalin-Clearance oder die Noradrenalin-Spilloverrate hat.

Entsprechend den Befunden in der Literatur (ESLER 1979, SILVERBERG 1978, GRIMM 1980), blieb in unserer Untersuchung die Noradrenalin-Clearance unabhängig von der

Menge des infundierten Noradrenalins unverändert, so daß die Werte gemittelt werden konnten. (SILVERBERG A.B., 1978; ESLER et al., 1979; FITZGERALD G.A. 1979; GRIMM, H., 1980; BERETTA-PICCOLI 1982).

Die Steigerung der Noradrenalin-Infusionsraten erfolgte jeweils erst nach 10 Minuten, um stabile Noradrenalin-Konzentrationen (steady-state) zu erhalten.

Dieser Gleichgewichtszustand zwischen infundierter Noradrenalinmenge und der Noradrenalin-Plasmakonzentration wird ungefähr nach fünf- bis zehnminütiger Infusion erreicht (ESLER 1982), dies entspricht einer drei- bis fünffachen Halbwertszeit ($2 \pm 0,7$ min) von exogen zugeführtem Noradrenalin.

Das Erreichen einer stabilen Noradrenalin-Plasmakonzentration, die ein Gleichgewicht zwischen Noradrenalin-Freisetzung ins Plasma und Noradrenalin-Elimination darstellt, (ESLER 1982, GRIMM 1980, SILVERBERG 1978) ist die Voraussetzung für die direkte und gleichzeitige Bestimmung der Noradrenalin-Clearance und der Noradrenalin-Spilloverrate (ESLER, M. TURBOTT, J., 1982).

4.2. Diskussion der Ergebnisse:

4.2.1. Physiologische Parameter: Blutdruck und Puls- verhalten unter Clomipramin-Therapie:

Die systolischen Blutdruckausgangswerte sind im Mittel $110,5 \pm 16$ mmHg (Tag 0), 12 Stunden nach Gabe von 50 mg Clomipramin (Tag 1) 110 ± 14 mmHg nach drei Wochen (Tag 21) 105 ± 12 mmHg nahezu gleich und vergleichbar mit den Werten einer gleichaltrigen gesunden Probandengruppe.

Signifikante Veränderungen der Blutdruckausgangswerte konnten unter der Clomipramin-Therapie nicht festgestellt werden.

Im Verlauf der Noradrenalin-Infusion steigen entsprechend der Reaktion des Noradrenalins auf die Alpha-Rezeptoren der glatten Muskulatur bei allen Patienten die Blutdruckwerte an. Die Ergebnisse, die die Blutdruckerhöhung pro Infusionsstufe dokumentieren (vgl. Tab. 6) zeigen diese Veränderung deutlich.

Nach einmaliger Clomipramin-Gabe (Dosis 50 mg) sind signifikant weniger Noradrenalin-Infusionsmengen notwendig, um den gleichen Blutdruckanstieg zu erreichen (Tag 0: $6,1 \pm 1,9$ µg/min., Tag 1: $4,5 \pm 1,8$ µg/min. $p < 0,001$). Nach dreiwöchiger Behandlung mit Clomipramin (Dosis 75-150 mg/die per os) ist das ebenfalls der Fall (Tag 21: $3,25 \pm 0,96$ µg/min. $p < 0,001$).

Die Pulsfrequenz in Ruhe blieben an allen Untersuchungstagen unverändert. Im Verlauf des Noradrenalin-Infusionstests

nahmen sie dagegen signifikant ab. Am Tag 0 von 73 Schlägen pro min auf 63/min; Tag 1 von 74/min auf 60,5 min und am Tag 21 von 77/min auf 63/8 min.

Diese Ergebnisse entsprechen der Noradrenalin Wirkung, da Noradrenalin sowohl über eine reflektorische Vagus-erregung negativ chronotrop wirkt als auch über eine durch den Blutdruckanstieg ausgelöste Erregung der Barorezeptoren.

Diese Ergebnisse zeigen, daß bereits einmalige Gabe eines Antidepressivums Veränderungen bewirkt, die man am peripheren Kreislauf messen kann.

12 Stunden nach Gabe von Clomipramin ist die Sensibilität für exogen zugeführtes Noradrenalin signifikant erhöht ($p < 0,05$), so daß weit geringere Noradrenalin-Infusionsmengen den systolischen Blutdruck um 30 mmHg ansteigen lassen. Im selben Sinne verringerte sich die im "steady state" gemessene Noradrenalin-Plasma-Konzentration bei Blutdruckanstieg um 30 mmHg von 1391 pg/ml am Tag 0 auf 1244 pg/ml am Tag 1 und 868 pg/ml am Tag 21 ($p < 0,05$) bei gleichbleibenden Noradrenalin-Basalwerten.

Die Sofortwirkungen der Antidepressiva sind bereits in anderen Untersuchungen nachgewiesen. SULSER(1982) fand, daß die AD gleich nach dem Erreichen des ZNS dort ihre biochemische Wirkung in Form einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung entfalten. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß bereits nach einmaliger Injektion

eines TAD die Menge von Noradrenalin an zentralen Rezeptoren deutlich erhöht ist (HUANG 1980).

Unsere Resultate lassen es als möglich erscheinen, daß selbst eine Dosis von 50 mg Clomipramin einen Empfindlichkeitswechsel bestimmter Transmittersysteme zu induzieren vermag. Die therapeutische Bedeutung eines solchen Zündungseffekts müßte jedoch noch geklärt werden.

4.3. Noradrenalin-Stoffwechsel:

Die Noradrenalin-Basalwerte sind 12 Stunden nach Gabe von 50 mg Clomipramin und im Laufe der 3-wöchigen Therapie unverändert, Tag 0: 255 ± 166 pg/ml; Tag 1: 257 ± 149 pg/ml; Tag 21: 273 ± 115 pg/ml).

(ESLER 1981) stellte in seiner Untersuchung eine Abnahme des NA-Basalwertes nach chronischer Behandlung fest.

Die Eliminationsgeschwindigkeit von Noradrenalin aus dem Plasma (NA-Clearance) ist während der ganzen Dauer der Therapie unverändert. Eine Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und der Diff. NA-Clearance (Tag 0 -1) konnten wir feststellen ($p < 0,05$), je höher das Alter desto kleiner ist die Differenz NA-Clearance. In einer Untersuchung über die NA-Kinetik stellte (ESLER 1981) einen Einfluß des Alters auf die NA-Clearance fest.

Mit steigendem Alter zeigten sich niedrigere Werte der NA-Clearance, wobei nicht bekannt ist im welchem Ausmaß die NA-Clearance von NA-Metabolismus abhängt.

In unserer Untersuchung lagen die NA-Clearance-Werte im Mittel bei 6 l/min, diese Werte entsprechen den Werten die in der Literatur bei Gesunden angegeben sind (COHEN 1959).

Die Spillover-Rate änderte sich ebenfalls im Verlauf der Clomipramin-Therapie nicht. Eine Korrelation zwischen der NA-Clearance oder der NA-Spillover-Rate und der Tiefe der Depression ließ sich nicht nachweisen.

Eine Veränderung der Noradrenalin-Kinetik im Verlauf der Clomipramin-Therapie zeigte sich in unserer Untersuchung nicht, obwohl in tierexperimentellen Studien die Wiederaufnahmehemmung der AD mit Veränderungen der NA-Clearance und Spillover-Rate nachgewiesen worden sind (MILLEN 1980, SMITH 1981).

Peripher ändern sich die Noradrenalin-Kinetik-Werte unter der Clomipramin-Therapie nicht. Signifikante Unterschiede zwischen der akuten und chronischen Clomipramin-Therapie konnten wir in unserer Untersuchung nicht feststellen.

Interessant ist die Änderung der HAMD-Werte, signifikante Abnahme ($p < 0,001$) nach 3 Wochen Clomipramin-Therapie,

vergleicht man die Gruppe Responder und Non-Responder, Frauen, Männer, Patienten mit Erstmanifestation und Remanifestation, obwohl die Mittelwerte der Noradrenalin-Kinetik-Parameter unverändert geblieben sind.

Zusammenhänge zwischen kinetischen Größen und klinischer Wirkung.

Nach dreiwöchiger Clomipramin-Therapie zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin im Vergleich zu Tag 1, die jedoch intraindividuell stark variieren.

Als Erklärung für diese Unterschiede kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht:

- Pharmakokinetische Faktoren. Die Geschwindigkeit der Metabolisierung, genetisch gesteuert, stellt den größten Faktor der interindividuellen Variabilität dar.
- Weitere Faktoren sind das Verteilungsvolumen und die Serum-Eiweißbindung (PEREL J.M. 1978).

Neben genetischen Faktoren wie die Untersuchung von ALEXANDERSON und PEREL zeigten, auch das Lebensalter einen Einfluß auf die Höhe der Plasmaspiegel haben. Eine derartige Altersabhängigkeit konnte in unserer Untersuchung nicht gesehen werden. Von den verbliebenen

17 Patienten waren nach Beendigung der Behandlung 47 % gebessert, setzt man einen HAMD-Wert von < 6 als Maßstab für gute klinische Besserung an.

Der Durchschnitts-Hamilton-Score verringerte sich von $26,1 \pm 6,8$ zu Beginn der Behandlung auf $10,8 \pm 8$ bei deren Abschluß (Tag 21).

Eine signifikante Korrelation der Höhe der Clomipramin-Plasmaspiegel mit der prozentualen Besserung aller Patienten, wie auch mit der absoluten Abnahme in der HAMD, konnte in den 3 Wochen nicht gesehen werden.

Um festzustellen ob sich Responder und Non-Responder irgendwie unterscheiden, wurden die Ergebnisse der jeweiligen Gruppen miteinander verglichen.

Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Diagnose und Krankheitsverlauf nicht.

Die Patienten mit sehr gutem therapeutischen Erfolg "Responder" unterschieden sich nicht signifikant von den Patienten die wenig oder gar nicht auf die Therapie ansprachen (mittlere Responder, Non-Responder).

XSBERG et al., (1979) untersuchte die biochemische und antidepressive Wirkung bei depressiven Patienten nach 3-wöchiger Behandlung mit Clomipramin. Die Behandlung mit Clomipramin bewirkte eine Abnahme des hauptsächlichsten Metaboliten von Serotonin (5-HIAA) und Noradrenalin (MHPG), zeigte jedoch keine signifikante

Beziehung zwischen den Plasmaspiegel von Clomipramin bzw. Desmethylclomipramin und der Besserung der Depression.

VANDEL B. et al. (1982) untersuchte die Beziehung von Plasma-Konzentrationen von Clomipramin und Desmethylclomipramin bei depressiven Patienten und der klinischen Wirkung.

Ein Vergleich der klinischen Wirkung von Clomipramin und Desmethylclomipramin zeigte eine negative signifikante lineare Korrelation. Tabak und Alkohol schienen das Verhältnis zwischen CL und DMCL zu beeinflussen (VANDEL 1982).

VANDEL hatte bei den Respondern Clomipramin-Plasmaspiegel von 103 ± 93 und bei den Non-Respondern Spiegel von 168 ± 87 ng/ml.

Die DMCL-Plasmaspiegel waren in seiner Untersuchung bei den Non-Respondern ebenfalls höher als bei den Respondern.

In unserer Untersuchung liegen dagegen die CL-Plasmaspiegel und auch die DMCL-Plasmaspiegel höher bei den Respondern: CL-Plasma-Spiegel $95,1 \pm 71$ ng/ml, DMCL-Plasmaspiegel $106 \pm 59,2$.

Eine Beziehung zwischen den Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin mit den HAMD-Werten konnten wir nicht feststellen.

5. Zusammenfassung:

Die hier vorgelegte Arbeit berichtet über die Ergebnisse einer von Juli 1982 bis Dezember 1983 an der Nervenklinik der Universität München durchgeführten Antidepressiva-Studie, welche die Wirkung von akuter und längerer Clomipramin-Therapie auf die Noradrenalin-Kinetik bei insgesamt 20 endogen depressiv erkrankten Patienten untersuchte.

Der Noradrenalin-Infusionstest wurde an drei Untersuchungstagen (Tag 0, Tag 1, Tag 21) mit ansteigender Infusionsmenge (1 $\mu\text{g}/\text{min}$. bis maximal 9 $\mu\text{g}/\text{min}$) bei 20 Patienten mit endogener Depression durchgeführt.

Die Patienten wurden unbehandelt am Tag 0 dem Noradrenalin-Infusionstest unterzogen und erhielten 12 h vor dem nächsten Infusionstest 50 mg Clomipramin peroral.

Nach dreiwöchiger Behandlung mit 75 bis 150 mg Clomipramin täglich wurde der Noradrenalin-Infusionstest zum dritten Mal durchgeführt. An allen Untersuchungstagen wurden Blutdruck- und Pulsfrequenz, die basalen NA-Konzentrationen sowie die NA-Konzentrationen bei Blutdruckanstieg um 30 mmHg gemessen.

Die NA-Clearance und die NA-Spillover-Rate wurden aus der NA-Infusionsrate und dem NA-Basalwert errechnet. Die Depressionstiefe wurde mittels HAMD vor der Behandlung und nach dreiwöchiger Clomipramin-Therapie gemessen.

Zugleich wurden die Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyldomipramin bestimmt.

Die Studie sollte vor allem zur Klärung von drei Fragen beitragen:

1. Wie reagieren depressive Patienten auf exogene Zufuhr von Noradrenalin, welche physiologische Reaktionen sie zeigen
2. wie beeinflußt Clomipramin akut und nach längerer Therapie diese Parameter
3. gibt es Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyldomipramin mit kinetischen Größen von Noradrenalin-Stoffwechsel und welche Beziehungen bestehen zur Erkrankung bzw. zum Behandlungserfolg.

Ad 1:

Bei allen Patienten kam es während des Noradrenalin-Infusionstestes zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, die Pulsfrequenzen bei dem Blutdruckanstieg von 30 mmHg sind bei den Patienten im Mittel signifikant niedriger als in Ruhe. Dies gilt für jeden Untersuchungstag.

Ad. 2:

12 Stunden nach einmaliger oraler Gabe von 50 mg Clomipramin zeigen sich folgende Veränderungen: signifikant weniger exogen zugeführten Mengen von Noradrenalin sind erforderlich um den gleichen Blutdruckanstieg von 30 mmHg zu erreichen.

Nach 3 Wochen Clomipramin-Therapie Dosis zwischen 75 und 150 mg pro Tag (per os) ist das ebenfalls der Fall. Die Noradrenalin-Konzentrationen bei dem Blutdruckanstieg von 30 mmHg sind 12 Stunden nach Gabe von Clomipramin niedriger, als vor der Behandlung und nehmen weiter im Verlauf der Therapie ab. Diese Ergebnisse könnten als ein Hinweis auf eine erhöhte Sensibilität für Noradrenalin angesehen werden.

Die Noradrenalin-Basalwerte sowie die Adrenalin-Basalwerte änderten sich im Verlauf der Untersuchung nicht. Ebenfalls könnten keine signifikanten Veränderungen der Noradrenalin-Clearance und der Spillover-Rate im Verlauf der Untersuchung festgestellt werden.

Es bestand auch kein signifikanter Unterschied zwischen der akuten und der chronischen Behandlung mit Clomipramin.

Ad. 3:

Im Verlauf der Therapie kommt es zum signifikanten Absinken der HAMD-Mittelwerte. Auffallend ist, daß die HAMD-Werte signifikant absinken, obwohl die Mittelwerte

der Noradrenalin-Kinetik Parameter sich nicht signifikant verändert haben.

Den Vergleich der Patienten, die sehr gut auf die Therapie ansprachen (Responder) mit der Gruppe der Patienten die wenig oder gar nicht ansprachen (Non-Responder) zeigt hinsichtlich Alter, Geschlecht und diagnostischer Zuordnung keine Unterschiede. Bei den Patienten konnte keine Beziehung zwischen der Schwere der Depression und den Noradrenalin Ausgangswerten und anderen Parameter festgestellt werden.

Es konnte auch keine Korrelation zwischen prozentualer Besserung und den Konzentrationen von Clomipramin und Desmethylclomipramin festgestellt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALEXANDERSON B., EVANS DAP., SJÖQVIST F.:
Steady-state plasma levels of nortriptyline
in twins: Influence of genetic factors and
drug therapy.
Br. Med. Journal 4: 764-768, 1969.
- 2 ÅSBERG M.: Plasmalevels of Clomipramine and its
Dementhyl Metabolite During Treatment of
Depression.
Clin. Pharma. Ther. 26, 600-610, 1979.
- 3 ASHCROFT C.W., ECCLESTON D., MURRAY L.G., GLEN A.J.M.,
CRAWFORD T.B.B., PULLAR J.A., SHIELDS P.J., WALTERS D.S.,
BLACKBURN J.M., CONNECHAN J., LONERGAN M.:
Modified Amine Hypothesis for the Aetiology
of Affective Illness:
Lancet, ii: 573-577, 1972.
- 4 BECKMANN H.: Biochemische Grundlagen der endogenen
Depression.
In Nervenarzt 49, 557-568, 1978.
- 5 BERETTA-PICOLLI G., WEIDMANN P.:
Total Plasma Clearance of Infused Norepinephrine
in Nor-Azothermie Diabetes Mellitus.
Klin. Wochenschr. (60), 555-560, 1982.
- 6 BOURNE H.R., BUNNEY W.E., COLBURN R.W., DAVIS J.M.,
DAVIS J.N., SHAW D.;, COPPEN A.J.:
Noradrenaline, 5-Hydroxytryptamine, and
5-Hydroxyindolacetic Acid in Hindbrains
of Suicidal Patients.
Lancet ii, 805-808, 1968.
- 7 BUFANO G., VAONA G. & STARCICH R.:
Approach to the pharmacokinetics of
DL-7-3H-noradrenaline.
European Journal of Clinical Pharmacology,
6, 88-92, 1973.
- 8 BUNNEY W.E., DAVIS J.M.:
Norepinephrine in depressive reaktionen.
A review.
Arch. Gen. Psychiatry 13, 483-494, 1965.

- 9 BUNNEY W.E., MURPHY :
Zitiert im Nervenarzt 49, 557-568 (1978)
BECKMANN, H., Biochemische Grundlagen
der endogenen Depression.
- 10 BUNNEY W.E., POST:
Zitiert im Nervenarzt 49, 557-568 (1978)
BECKMANN, H., Biochemische Grundlagen
der endogenen Depression.
- 11 BURROWS G.D., DAVIES B. and SCOGGING B.A.:
Plasma concentrations of nortriptyline
and clinical response in depressive illness.
Lancet 2, 619-623, 1972.
- 12 CARLSSON A., ROSENGREN E., BERTLER A., NILSSON S.:
Effect of reserpine on the metabolism of
catecholamines. In: Psychotropic Drugs.
(S. Garattini and V. Ghetti ed.)
Amsterdam: Elsevier pp 363-372, 1957.
- 13 COHEN R.A.: The Metabolismus of the Catecholamine
(Clinical Implications)
Am. Inter. Med. (56) 960-987, 1962.
- 14 COHEN G., HOLLAND B., GOLDBERG M.:
Disappearance Rates of Infused Epinephrine
and Norepinephrine from Plasma.
Arch. Gen. Psychiatry 1: 124-127, 1959.
- 15 COPPEN A.: The biochemistry of affective disorders.
Br. J. Psychiatry 113, 1237-1243, 1967.
- 16 COULOMBE P., DUSSAULT J.H., WALKER P.:
Catecholamine metabolism in thyroid disease.
II. Norepinephrine secretion rate in hyper-
thyroidism and hypothyroidism.
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism 44, 1185-1189, 1977.
- 17 CHRISTENSEN N.J., VESTERGAARD P., SØRENSEN T., RAFAELSEN O.J.:
Cerebrospinal Fluid Adrenaline and Noradrenalin
in Depressed Patients.
Acta psychiatr. scand. 61, 178-182, 1980a.

- 18 CHRISTENSEN N.J., VESTERGAARD P., SØRENSEN T., JERRIS A.G.,
RAFAELSEN O.J.:
Cerebrospinal Fluid Adrenaline in Endogenous
Depression.
Lancet i, 722, 1980b.
- 19 DEGWITZ R., HELMCHEN H., KOCKOTT G., MOMBOUR W.:
Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer
Krankheiten.
9.Rev. Kap. V. Springer, Berlin, Heidelberg,
New York, 1980.
- 20 ESLER M., JACKMANN G., BOBIK A., JENNINGS G., LEONHARD P.,
SHEWS H. and KORNER P.:
Determination of Norepinephrine apparent
Release Rate and Clearance in humans.
Life Sci. (25): 1461-1470, 1979.
- 21 ESLER M., LEONHARD P., KELLEHER D., JACKMANN G., BOBIK A.,
SHEWS H., JENNINGS G., KORNER P.:
Assessment of Neuronal uptake of Noradrenaline
in Humans. Defective Uptake in Some Patients
with Essential Hypertension:
Clin. and Experimental Pharmacology und
Physiologie: 535-539, 1980.
- 22 ESLER M., et al.:
Study of Noradrenaline Uptake and Spillover
to Plasma in Normal Subjects and Patients
with Essential Hypertension:
Progr. Biochem. Pharmacology, 75-83, 1980.
- 23 ESLER M., JACKMANN J., LEONHARD P., SKEWS H., BOBIK A.,
KORNER P.:
Effect of Norepinephrine Uptake Blockers
on Norepinephrine Kinetics in Humans.
Clin. Pharmacol. Ther. 29, 12-20, 1981.
- 24 ESLER M., TURBOTT J., SCHWARZ R., LEONHARD P., BOBIK A.,
SKEWS H., JACKMANN G.:
The peripheral Kinetics of Norepinephrine
in Depressive Illness.
Arch. Gen. Psychiatry 39, 295-300, 1982.
- 25 FALCK B., HILLARP N.A., THIEME G., TORP A.:
Fluorescence of catecholamines and related
compounds condensed with formaldehyde.
J. Histochem. Cytochem. 10, 348-354, 1962.

- 26 FITZGERALD G.A., HOSSMANN V., HAMILTON C.A., REID J.L.,
DAVIES D.S., DOLLERY C.T.:
Interindividual Variations in Kinetics of
Infused Epinephrine.
Clin. Pharmacol. Ther. 26, 669-675, 1979.
- 27 FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL, W.:
Pharmakologie und Toxikologie, B.I.-
Wissenschaftsverlag Mannheim-Wien-Zürich
1980.
- 28 GRIMM M., WEIDMANN P., MEIER A. und GLÜCK Z.:
Norepinephrine Clearance und Pressor Effect:
in Normal und Hypertensive Man.
Klin. Wochenschrift (58) 1175-1181, 1980.
- 29 GANONG W.F.: Lehrbuch der medizinischen Physiologie.
Die Physiologie des Menschen für Studierende
der Medizin und Ärzte: 4. Auflage, Berlin,
Heidelberg, New York, Springer Verlag
(S 198-200, 1979.
- 30 GHOSE K., TURNER P., COPPEN A.:
Intravenous Tyramine Pressor Response in
Depression.
Lancet (1) 1317-1318, 1975.
- 31 GHIONE S., PALOMBO C., PELLEGRINI M., ROMMEL E.,
PILO A. & DONATO L.:
The kinetics of plasma noradrenaline in
normal and hypertensive subjects.
CLinical Science, 55, 89s-92s, 1978.
- 32 GITLOW S., MENDLOWITZ M., BERTANI L., WILK S. & WILK E.:
Human norepinephrine metabolism. Its
evaluation by administration of tritiated
norepinephrine.
Journal of Clinical Investigation, 50,
859-865, 1971.
- 33 HAMILTON M.: A ratings scala for depression:
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (23)
52-56, 1960.
- 34 HJEMDAL P., DALESKOP P., KAHAN T.:
Life Sci. (25) 131-138, 1979.

- 35 HUANG Y.J., MAES J.W., HU G.H.:
The Time Course of Noradrenergic Pre-
and Postsynaptic Activity during Chronic
Desipramine Treatment.
European Journal of Pharmacology 68:
41-47, 1980.
- 36 KOPIN J.J.: The release of Catecholamines from
adrenergic neurons: in Pergamon Press
Oxford, 355.372, 1979.
- 37 KUHN R.: Über die Behandlung depressiver Zustände
mit Iminodibenzylderivaten. In: Pharmako-
Psychiatry. Hrsg. Selbach H., Darmstadt:
Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
233-264, 1957.
- 38 KUHN R.: Amer.J.Psych. 115, 459/1
N.S. Kline, Res. Publ. Ass.Res.
Nervous Mental Disease 37, 218, 1958.
- 39 KUB, H.J., NATHMANN M.:
Quantitative Bestimmung trizyklischer
Antidepressiva mit der Hochdruckflüssig-
keitschromatographie.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) (28),
1301, 1978.
- 40 LINNOILA M., KAROUM F., CALIL H.M., KOPIN I.J., POTTER W.Z.:
Alteration of Norepinephrine Metabolism
with Desipramin and Zimelidine in Depressed
Patients.
Arch.Gen. Psychiatry 39, 1025-1028, 1982.
- 41 LÖFFLER C., PETRIDES P.E., WEISS L., HARPER H.A.:
Physiologische Chemie. 2. Auflage,
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York,
1979.
- 42 LUSCOMBE D.K.:
Pharmakokinetics of clomipramine in The
British Journal, Clin. Practice (Supp.3)
35-47, 1979.
- 43 MAAS J.W. & LANDIS D.H.:
The metabolism of circulating norepinephrine
by human subjects.
Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics, 177, 600-612, 1971.

- 44 MAITRE L., MOSER L., BAUMANN P.A., WALDMEIER P.C.:
Amin Uptake Inhibitors. Criterius of
Selectivity.
Acta Psychiat. Scand. 61, Suppl.
280-209, 1981.
- 45 MATUSSEK N.: Neurobiologie und Depression.
Med. Monatsschr. (20) 109-112, 1966.
- 46 MATUSSEK N.: Entwicklung der biologisch-psychiatrischen
Depressionsforschung.
Münchn.Med. Wschr. 123, 19, 793-794, 1981.
- 47 MILLEN B., Mc WARNACK W., GERMAN D.C., SHORE P.A.:
Effect of Chronic Desipramine Treatment
on Rat Brain Noradrenergic Responses to
Alpha-Adrenergic Drugs.
European Journal of Pharmacology 61:
239-246, 1980.
- 48 PEREL J.M., STILLER R.L., GLASSMANN A.H.:
Studies on plasma-level/ effect relationships
in imipramine therapy.
Commun. Psychoph. 2 (5): 429-439, 1978.
- 49 ROSS S.B., RANYI A.L.:
Tricyclic antidepressant agents: Comparison
of the inhibition of the uptake of 3H-nor-
adrenaline and 14-C-5-hydroxytryptamine in
slices and crude synaptosome preparations
of midbrainhypothalamus region of the rat
brain.
Acta pharmacol. (Kbh.) 36, 382, 1975.
- 50 SCHILDKRAUT J.J.:
The Catecholamine Hypothesis of Affective
Disorders: A Review of supporting evidence.
Am. J. of Psychiatry (122), 509-522, 1965.
- 51 SILVERBERG A.B., SHAH D.S., HAYMOND A.W., GRYER P.E.:
Norepinephrine: hormone and neurotransmitter
in man.
Am.J. of Physiology 234 (3), E 252-256,
1978.
- 52 SMITH C.B., GARCIA-SEVILLA J.A., HOLLINGSWORTH P.J.:
Alpha-2-Adrenoceptors in the Rat Brain are
Decreased after Long-term Tricyclic Anti-
depressant Drug Treatment.
Brain res. 210: 413-418, 1981.

- 53 SPITZER, R.L., ENDICOTT J., ROBINS E.:
Research Diagnostic Criteria: Rationale
und Reliability.
Arch. Gen. Psychiatry 35: 773-782, 1978.
- 54 STONE E.A.: Problems with current catecholamine
hypothesis of antidepressant agents:
Speculations leading to a new hypothesis:
The behavioral and brain sciences (6),
535-577, 1983.
- 55 SULSER F.: Antidepressant Drug Research: Its Impact
on Neurobiology and Psychobiology. In:
Typical and Atypical Antidepressants:
Molecular Mechanisms, Costa E., Racagni, G.
(Hrsg.) S. 1-21, Raven Press, New York,
1982.
- 56 SULSER F.: Regulation and Function of Noradrenaline
Receptor Systems in Brain. Psychopharma-
cological Aspects.
Neuropharmacology 23: 255-261, 1984.
- 57 VANDEL B. et al.:
Relationship Between the Plasma Concentration
of Clomipramine and Desmethylclomipramine
in Depressive Patients and the Clinical
Response.
Eur.J. Clin.Pharmacol., 22: 15-20, 1982.
- 58 VETULANI J., STAWARZ R.J., SULSER F.:
Adaptive Mechanism of the Noradrenergic
Cyclic AMP Generating Systems in the Limbic
Forebrain of the Rat: Adaptation to Persistent
Changes in the Availability of Norepinephrine.
(NE). J. Neurochemistry 27, 661-666, 1978.

7. LEBENSLAUF

- Am 3.12.1944 wurde ich als Tochter der Familie Legler geboren, die im Krieg ich verloren habe.
- 1947 Adoption durch den Hochschullehrer Ladislav Vykoupil und seiner Ehefrau Josefa Vykoupilova.
- Von 1950-1958 besuchte ich in Slavkov und Brna (CSSR) die Volksschule, anschließend die Staatliche Gewerbeschule in Nachod, wo ich 1963 das Examen ablegte.
- Von 1963-1968 arbeitete ich als Technikerin im Forschungsinstitut in Brunn.
- 1968 Aufnahme des Studiums an der Höheren technischen Lehranstalt in Brunn (CSSR).
- 1969 Emigration in die BRD, wo ich von 1969-1971 Sprachkurse besuchte.
- Von 1971-1972 Sonderlehrgang für Spätaussiedler in Göttingen, Abschluß mit der Reifeprüfung.
- Von 1972-1973 Studium der Slawischen Philologie und Osteuropa-Geschichte.
- Seit 1974 (Wintersemester) studierte ich Humanmedizin an der LMU München (2 1/2 Jahre Unterbrechung des Studiums wegen Geburt von Zwillingen).
- 1983 Staatsexamen und Approbation als Arzt erhalten.
- Seit 1984 bin ich als Ärztin tätig.

Ich danke Herrn Dr. Jungkunz für die Überlassung des
Themas und die Unterstützung bei der Realisierung der
Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. H. Hippus
in dessen Klinik die Studie durchgeführt wurde.

Nicht vergessen werden sollten auch die Patienten,
welche diese Untersuchung erst ermöglicht haben.

Schließlich möchte ich mich auch bei Schwester Angela
für die Mithilfe während der Durchführung des experi-
mentellen Teils der Arbeit bedanken, und auch Frau Braun
für ihre Arbeit danken.

